第四章

物质的跨膜运输

物质的跨膜运输

- 细胞质膜是细胞与细胞外环境之间一种选择性通透屏障，它既能保障细胞对基本营养物质的摄取、代谢产物或废物的排除，又能调节细胞内离子浓度，使细胞维持相对稳定的内环境。

- 物质通过细胞质膜的转运主要有三种途径：被动运输（包括简单扩散和协助扩散）、主动运输以及胞吞与胞吐作用。

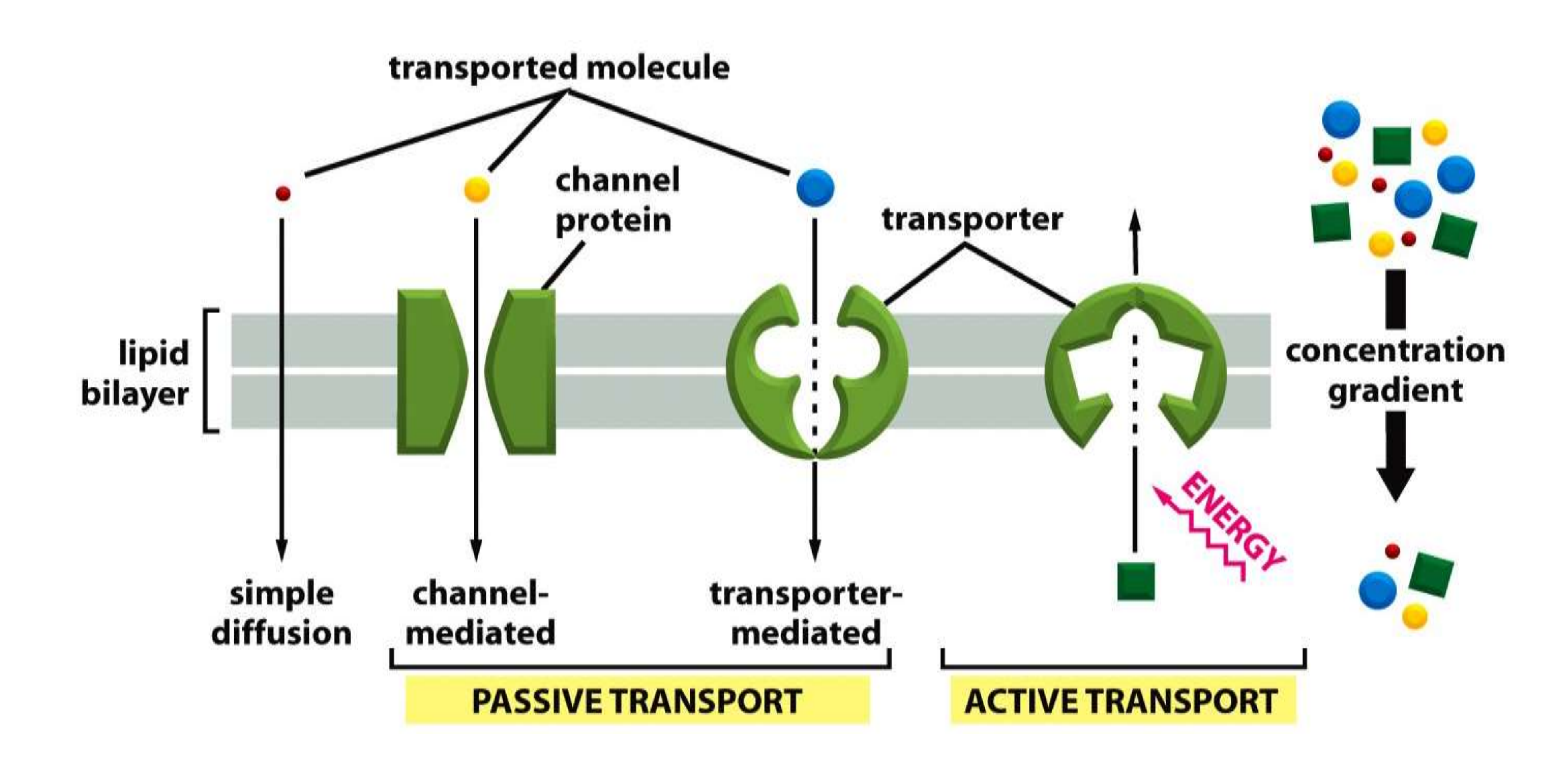
第一节　膜转运蛋白与小分子物质的跨膜运输

第二节　ATP驱动泵与主动运输

第三节　胞吞作用与胞吐作用

4.1.膜转运蛋白与小分子物质的跨膜运输

4.1.1 膜转运蛋白



4.1.1 膜转运蛋白

1、脂双层的不透性和膜转运蛋白

（1）脂双层疏水对绝大多数极性分子、离子以及细胞代谢产物的通透性极低，形成了细胞的渗透屏障。

（2）膜转运蛋白可分为两类：

- 载体蛋白（carrier protein，transporter）
- 通道蛋白（channel protein）

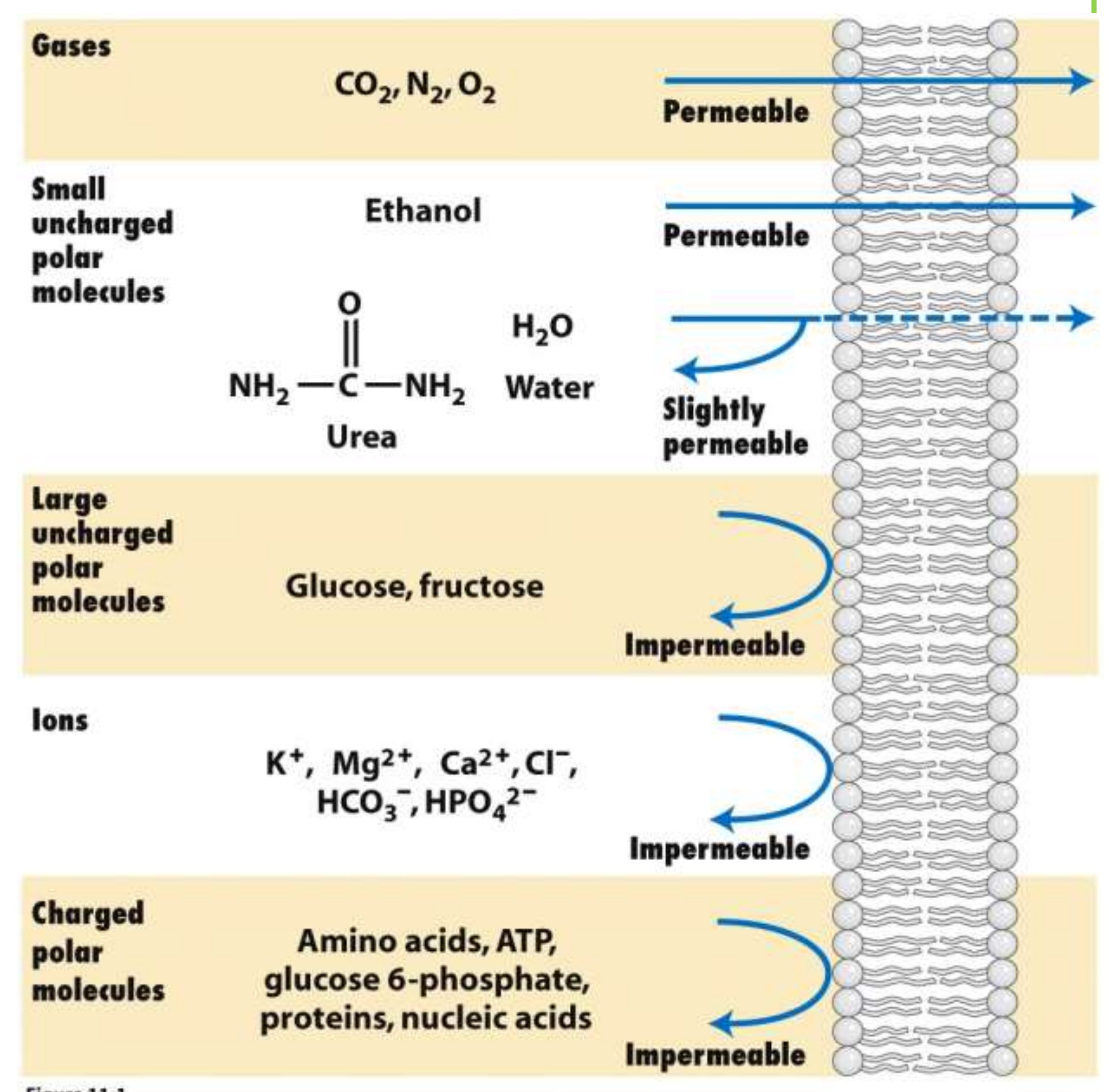


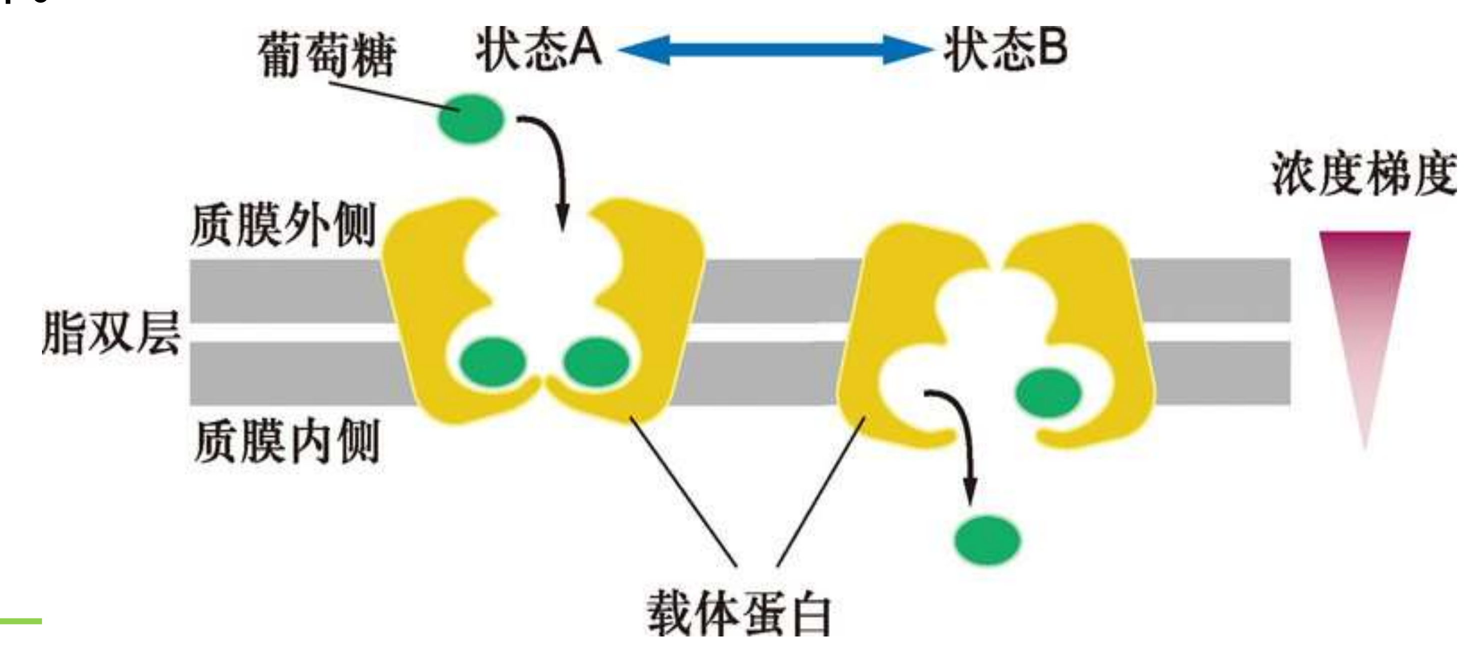
Figure 11-1
Molecular Cell Biology, Sixth Edition

4.1.1 膜转运蛋白

（2）膜转运蛋白可分为两类：

①载体蛋白及其功能

- 通过**构象改变**介导溶质分子跨膜转运，几乎存在所有类型的生物膜上；
- 具有类似于酶的特点：与底物（溶质）**特异性结合**；具有**高度选择性**；与底物作用具有**饱和动力学特征**，故又被称为“通透酶”；但区别是载体蛋白对溶质不做任何共价修饰。



①载体蛋白及其功能

表 4-2　载体蛋白的举例

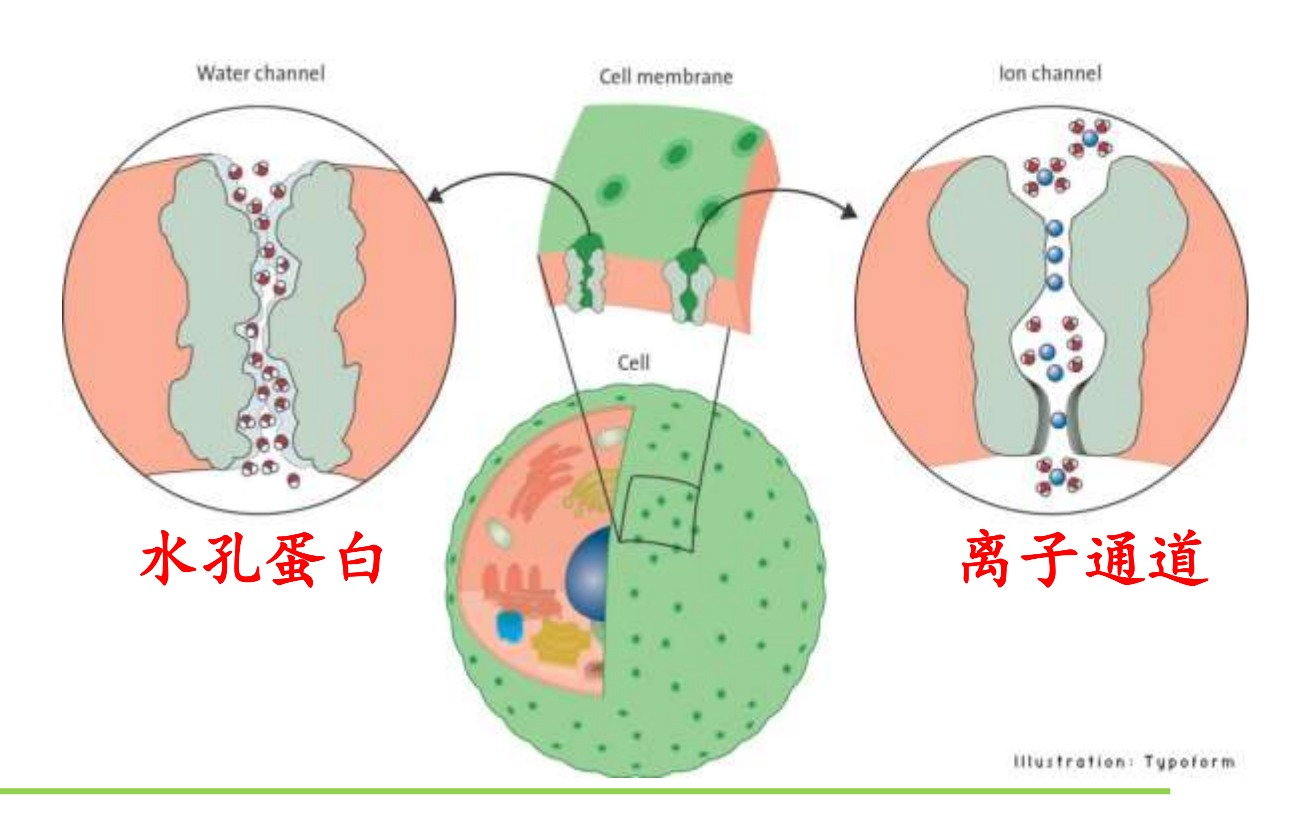
载体蛋白	典型定位	能源	功能
葡萄糖载体	大多数动物细胞的质膜	无	被动输入葡萄糖
Na^+ 驱动的葡萄糖泵	肾和肠细胞的顶部质膜	Na^+ 梯度	主动输入葡萄糖
Na^+–H^+ 交换器	动物细胞的质膜	Na^+ 梯度	主动输出 H^+，调节 pH
Na^+–K^+ 泵	大多数动物细胞的质膜	ATP 水解	主动输出 Na^+ 和输入 K^+
Ca^{2+} 泵	真核细胞的质膜	ATP 水解	主动输出 Ca^{2+}
H^+ 泵（H^+–ATP 酶）	植物细胞、真菌和一些细菌细胞的质膜	ATP 水解	从细胞主动输出 H^+
	动物细胞溶酶体膜、植物和真菌细胞的液泡膜	ATP 水解	主动将胞质内 H^+ 转运到溶酶体或液泡
菌紫红质	一些细菌的质膜	光	主动将 H^+ 转运到细胞外

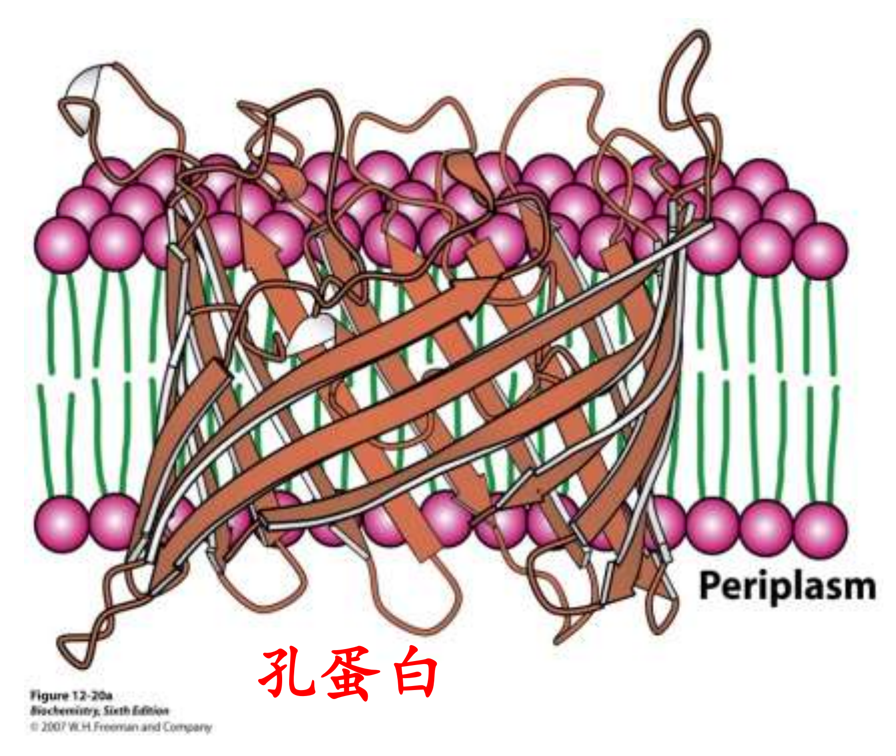
- 通道蛋白只能介导协助扩散
- 载体蛋白可以接到协助扩散，可以介导主动运输

（2）膜转运蛋白可分为两类：

②通道蛋白及其功能

- ➢通道蛋白通过形成亲水性通道，实现对特异溶质的跨膜转运
- ➢有3种类型：**离子通道**、**孔蛋白**以及**水孔蛋白**
- ➢目前所发现的大多数通道蛋白都是**离子通道**

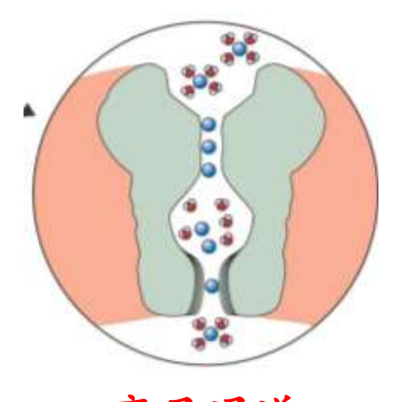




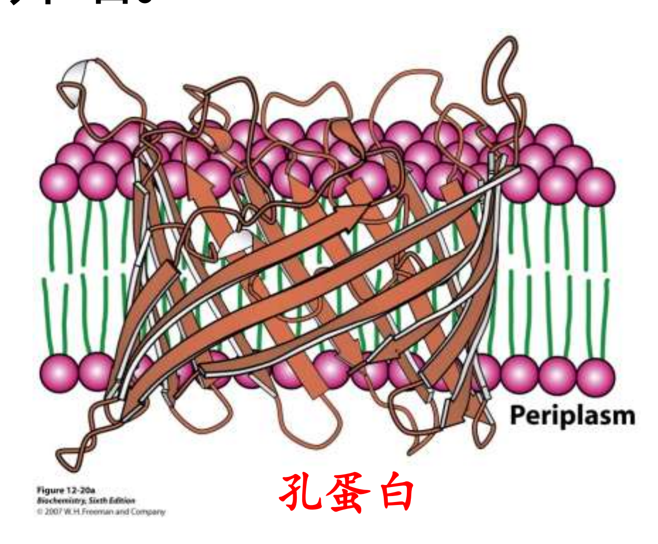
②通道蛋白及其功能

离子通道蛋白通常形成**选择性**和**门控性**跨膜通道。

- 因为对离子的选择性取决于通道的直径、形状以及通道内带电荷氨基酸残基的分布，所以离子通道介导协助扩散时不需要与溶质结合，只有大小和电荷适宜的离子才能通过。
- 孔蛋白存在于革兰氏阴性细菌的外膜以及线粒体和叶绿体的外膜上，与离子通道蛋白相比，孔蛋白选择性很低，而且能通过较大的分子，如线粒体外膜上的孔蛋白可允许分子量为5000的分子通过。水孔蛋白是近年来发现的一类新的通道蛋白，其转运机制随后介绍。



离子通道

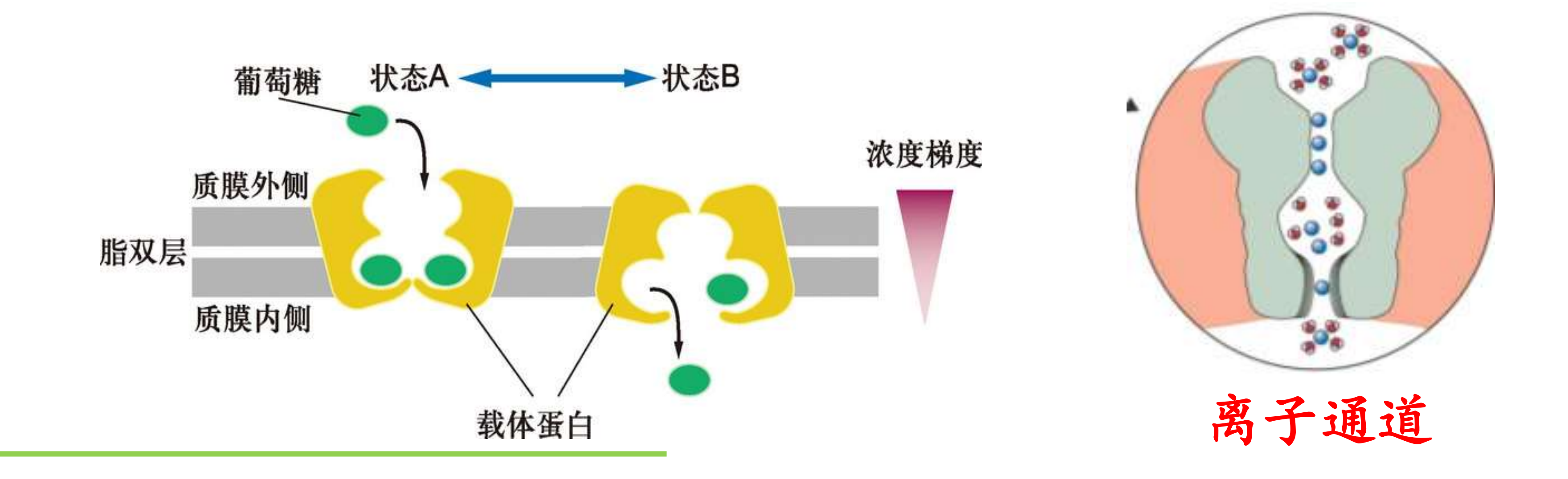


孔蛋白

②通道蛋白及其功能

离子通道蛋白通常形成**选择性**和**门控性**跨膜通道。

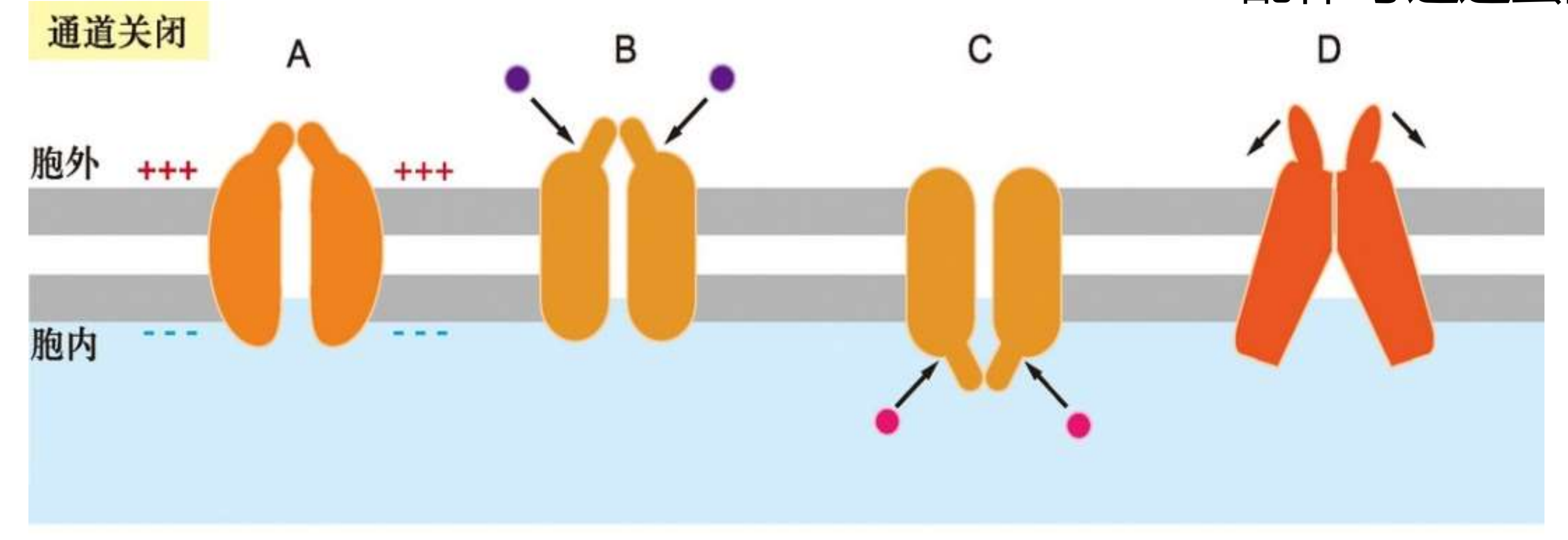
- 与载体蛋白相比，离子通道具有三个显著特征：
- ①具有极高的转运速率，比已知任何一种载体蛋白最快转运速率要高1000倍以上，每个通道每秒钟可通过10^7 ~10^8个离子，接近自由扩散的理论值。
- ②没有饱和值
- ③离子通道并非连续性开放而是门控的，即通道的开启或关闭受膜电位变化、化学信号或压力刺激的调控。



➢③离子通道并非连续性开放而是**门控**的，即通道的开启或关闭受**膜电位变化**、**化学信号**或**压力刺激**的调控。

➢根据激活信号的不同，离子通道可分为电压门控通道、配体门控通道和应力激活通道。

（在配体门控通道中，细胞内外的某些小分子配体与通道蛋白结合后引起通道开启或关闭。）



A. 电压门通道

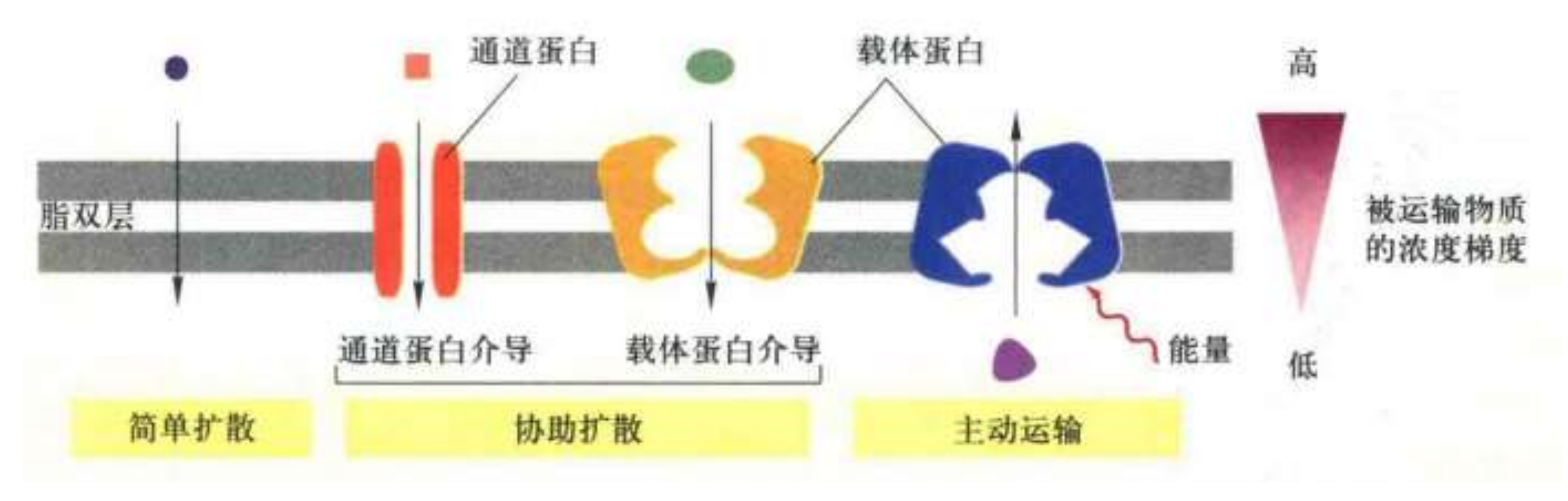
B. 配体门通道（胞外配体）

C. 配体门通道（胞内配体）

D. 应力激活通道

4.1.膜转运蛋白与小分子物质的跨膜运输

4.1.2 小分子物质的跨膜运输类型

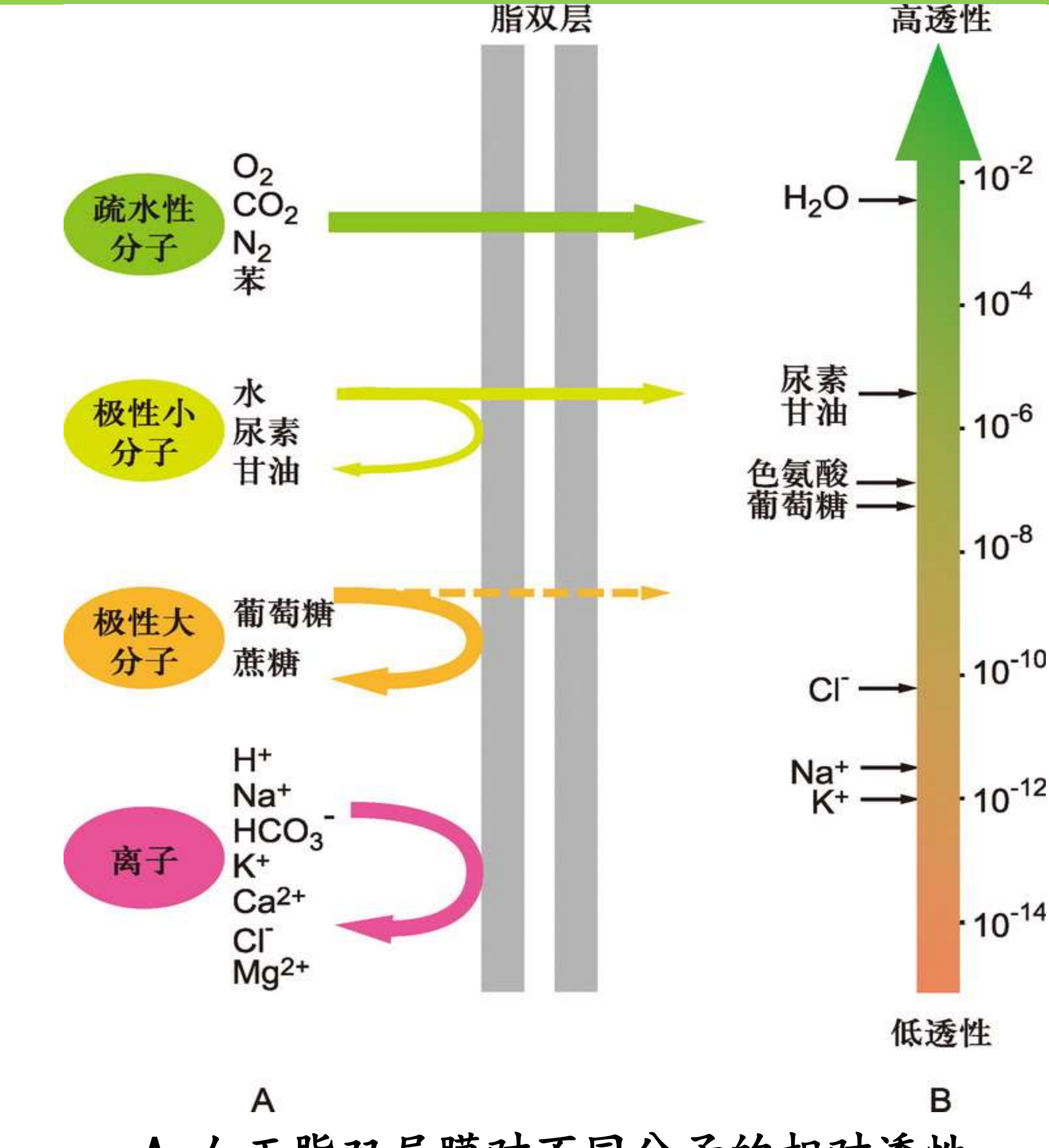


- 简单扩散和协助扩散都是溶质**顺着电化学梯度**进行跨膜转运，也都**不需要细胞提供能量**。不同的是，简单扩散不需要膜转运蛋白协助，而协助扩散需要膜转运蛋白的协助。
- 主动运输**需要细胞提供能量**，溶质**逆着电化学梯度**进行跨膜转运。此外，载体蛋白既能够执行协助扩散，又能够执行主动运输，而通道蛋白只执行协助扩散。

1.简单扩散 (simple diffusion)

- ➢顺电化学梯度或浓度梯度
- ➢不需要细胞提供能量
- ➢无需膜转运蛋白协助
- ➢脂双层对溶质的通透性大小主要取决于分子大小和分子的极性

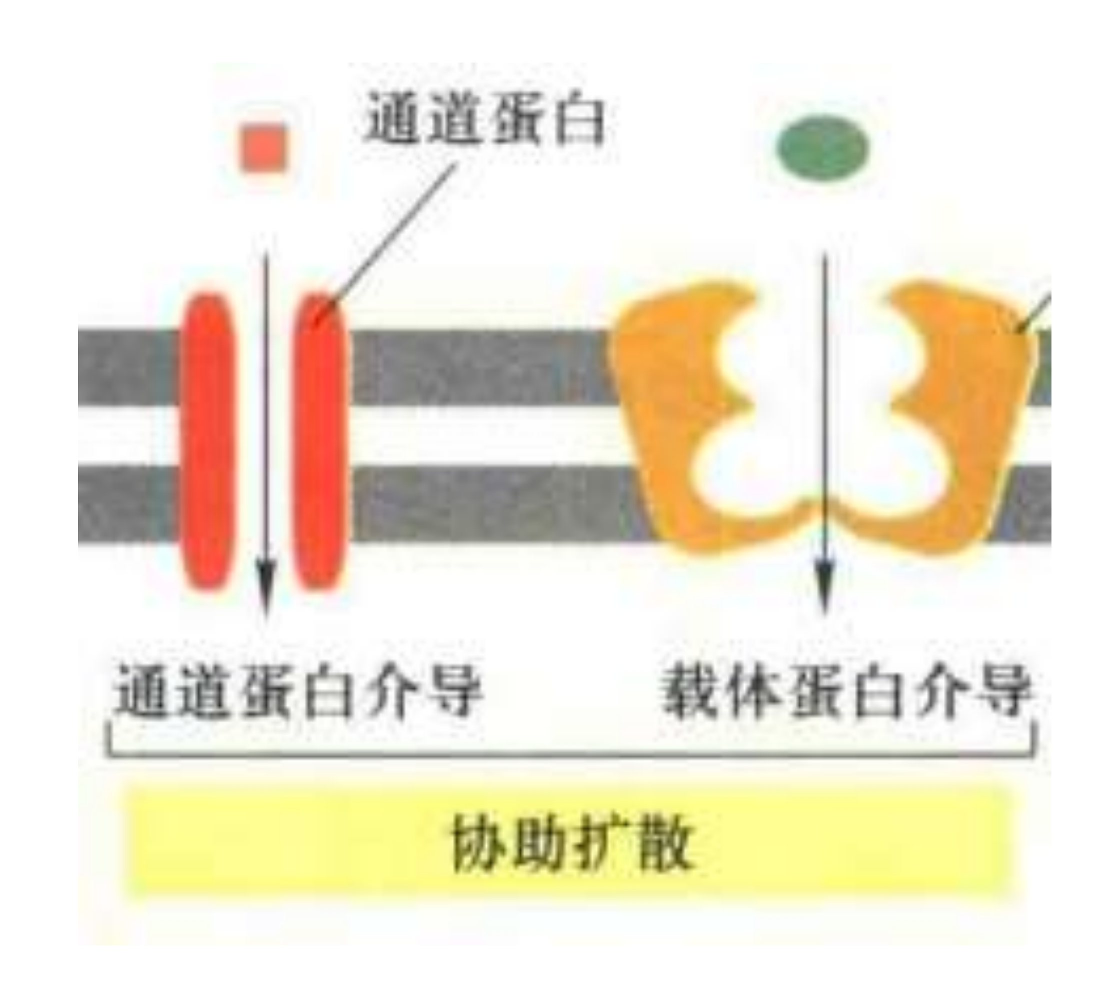
（小分子比大分子更容易跨膜，
非极性分子比极性分子更容易跨膜，
而带电荷的离子跨膜运动则需要更高的自由能，所以没有膜转运蛋白的人工脂双层对离子是高度不透的。）



A. 人工脂双层膜对不同分子的相对透性。
B. 不同物质通过人工脂双层膜的渗透系数。

2.被动运输 (passive transport)

- 顺电化学梯度或浓度梯度
- 膜转运蛋白协助
  - 载体蛋白介导
  - 通道蛋白介导

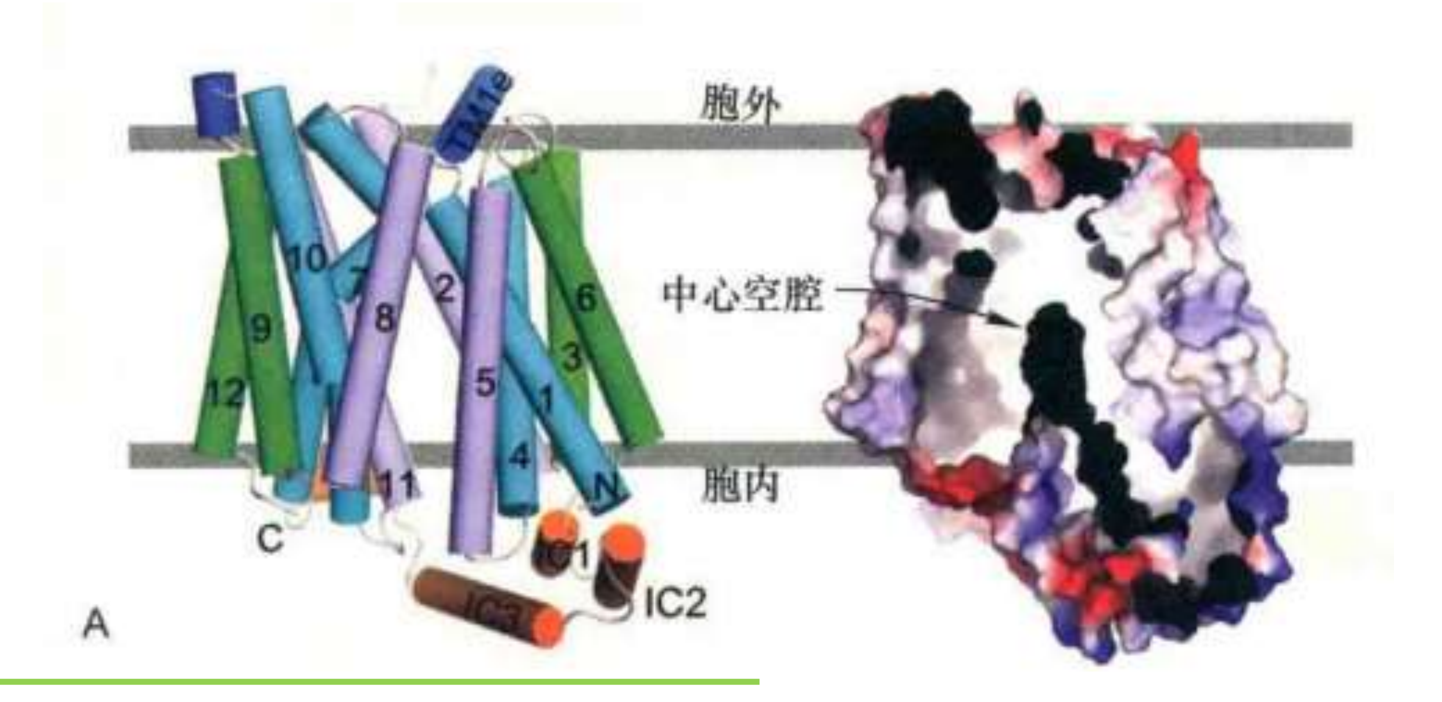


2.被动运输 (passive transport)

（1）葡萄糖转运蛋白

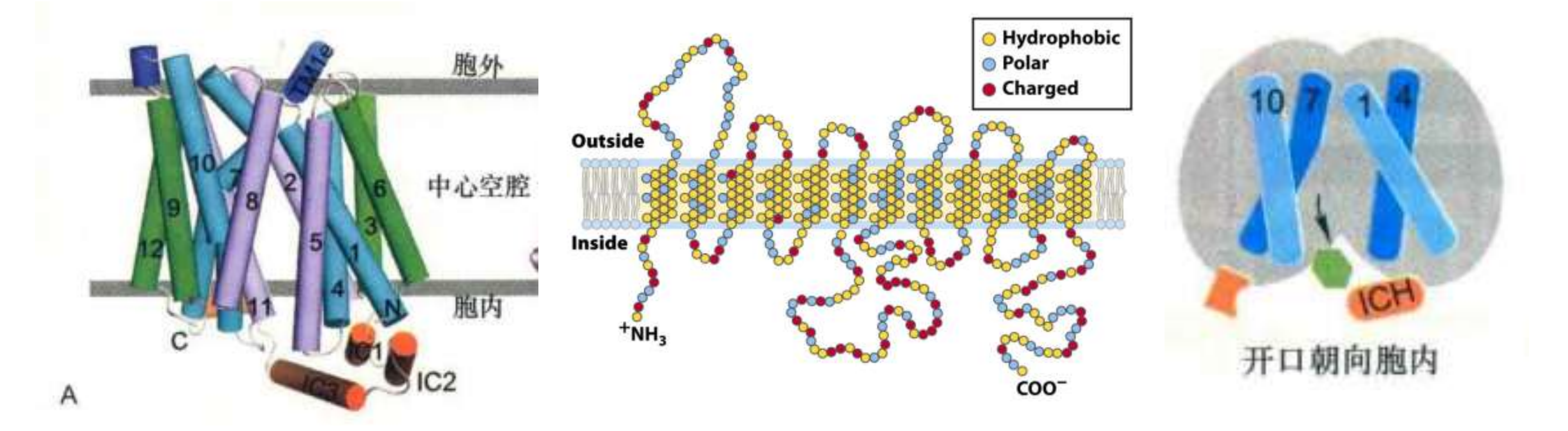
绝大多数哺乳动物细胞都是利用葡萄糖作为细胞的主要能源。人类基因组编码十多种葡糖转运蛋白 (glucose transporter，GLUT)，构成GLUT蛋白家族，它们具有高度相似的氨基酸序列，都含有12个跨膜的 α螺旋。

其中，Glut1是介导葡糖糖进入红细胞及通过血脑屏障的主要转运蛋白，对于维持血糖浓度的稳定和大脑供能起关键作用。



2.被动运输 (passive transport)

（1）葡萄糖转运蛋白

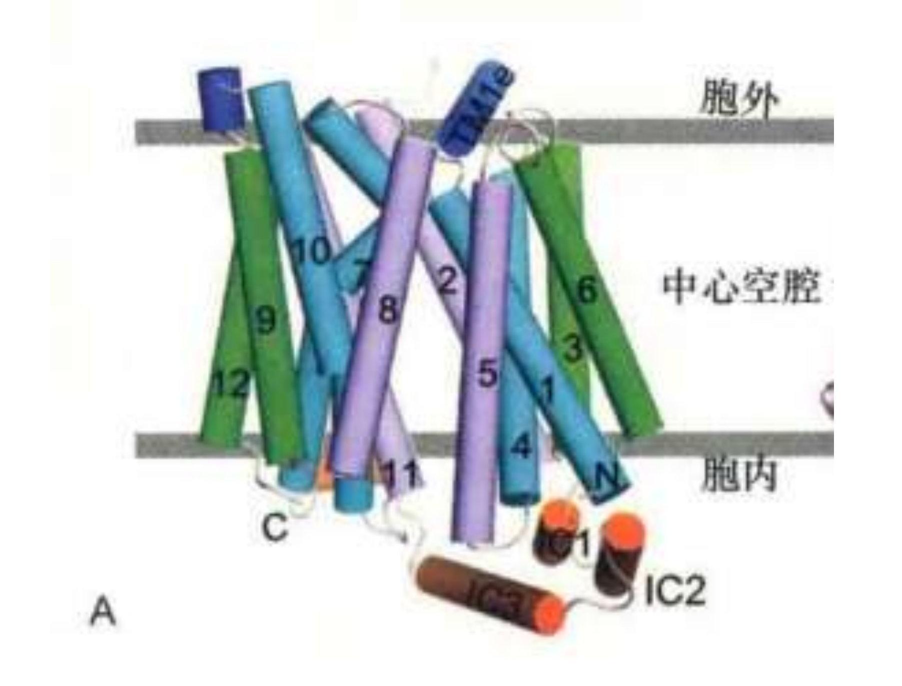


图A：Glut1的三维晶体结构含12个跨膜螺旋，组成N端和C端两个结构域。

处于这种构象状态时，两个结构域之间的底物结合位点朝向胞质开放，呈现向内开放构象。跨膜区域TM1和TM7的胞外部分相互作用，封住了Glut1胞外开口。胞内4个α螺旋组成的结构域IC1—IC4的相互接触或位移有助于关闭或开启Glut1胞质一侧的开口。

2.被动运输 (passive transport)

（1）葡萄糖转运蛋白







图B：Glut1底物结合位点朝胞外开放时，葡萄糖结合，Glut1构象发生变化，朝胞内开放，释放葡萄糖，完成葡萄糖转运的构象变化循环。

通过这种有序的构象改变完成葡萄糖的协助转运。

2.被动运输 (passive transport)

（2）水孔蛋白

- 水分子不带电荷但具有极性，尽管它可以通过简单扩散的方式缓慢穿过脂双层，但对于某些组织来说，如肾小管和集合管对水的重吸收、从脑中排出额外的水、唾液和眼泪的形成等，水分子就必须借助质膜上的大量水孔蛋白以实现**快速跨膜转运**。
- 水孔蛋白对于细胞渗透压以及生理与病理的调节作用十分重要，比如人肾近曲小管对原尿中水重吸收作用，通常一个正常成年人每天要产生180L 的原尿，这些原尿经近曲小管的水孔蛋白的吸收，大部分水分被人体循环利用，最终只有约1L 的尿液排出人体。

2.被动运输 (passive transport)

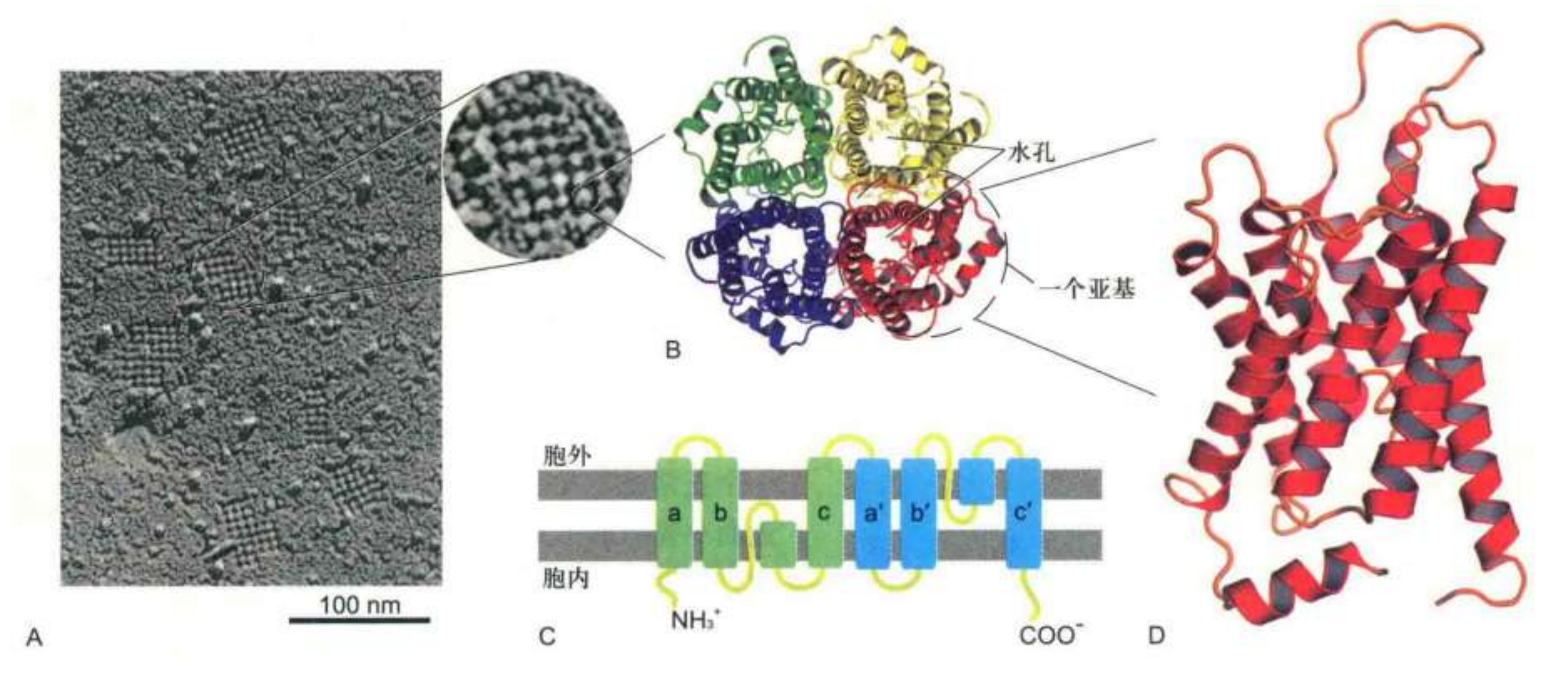
（2）水孔蛋白

- 从细菌到植物、从动物到人，水孔蛋白广泛存在于所有细胞质膜上。
- 水孔蛋白是一个大家族，仅哺乳类细胞至就发现了十多种水孔蛋白。下表列出了部分水孔蛋白的主要分布及其功能。

水孔蛋白	组织分布	功　能
AQP0	晶状体纤维细胞	维持晶状体透明度
AQP1	红细胞	多种功能
	肾近曲小管	近曲肾小管水分重吸收
	眼睛睫状上皮	眼中水状液的分泌
	大脑脉络丛	中枢系统脑脊髓液的分泌
	肺泡上皮细胞	肺中水平衡
AQP2	肾集合管	肾集合管中水通透力（突变产生肾源性尿崩症）
AQP3	肾集合管，呼吸道支气管上皮细胞	水重吸收进入血液，气管和支气管液体分泌
AQP4	肾集合管	水重吸收
	中枢神经系统	中枢神经系统中脑脊髓液的重吸收；脑水肿的调节
	呼吸道支气管上皮细胞	支气管液体分泌
AQP5	唾液腺、泪腺、汗腺	唾液、眼泪、汗液的分泌
AQP7	脂肪组织、肾、睾丸	转运水以及甘油
γ-TIP	植物液泡膜	植物液泡水的摄入，调节膨压

2.被动运输 (passive transport)

（2）水孔蛋白：水分子的跨膜通道



水孔蛋白由4个亚基组成四聚体，每个亚基都由6个跨膜α螺旋组成。每个水孔蛋白亚基单独形成一个供水分子通过的中央孔，孔的直径稍大于水分子直径，约0.28nm，水孔长约2nm 。

2.被动运输 (passive transport)

（2）水孔蛋白

- AQP1是一个高度特异的亲水通道，只允许水而不允许离子或其他小分子溶质通过。但有些水孔蛋白对溶质的通透不仅局限于水分子，如AQP8对尿素也有通透性，AQP7对甘油具有通透性。

水孔蛋白	组织分布	功　能
AQP0	晶状体纤维细胞	维持晶状体透明度
AQP1	红细胞	多种功能
	肾近曲小管	近曲肾小管水分重吸收
	眼睛睫状上皮	眼中水状液的分泌
	大脑脉络丛	中枢系统脑脊髓液的分泌
	肺泡上皮细胞	肺中水平衡
AQP2	肾集合管	肾集合管中水通透力（突变产生肾源性尿崩症）
AQP3	肾集合管，呼吸道支气管上皮细胞	水重吸收进入血液，气管和支气管液体分泌
AQP4	肾集合管	水重吸收
	中枢神经系统	中枢神经系统中脑脊髓液的重吸收；脑水肿的调节
	呼吸道支气管上皮细胞	支气管液体分泌
AQP5	唾液腺、泪腺、汗腺	唾液、眼泪、汗液的分泌
AQP7	脂肪组织、肾、睾丸	转运水以及甘油
γ-TIP	植物液泡膜	植物液泡水的摄入，调节膨压

3.主动运输

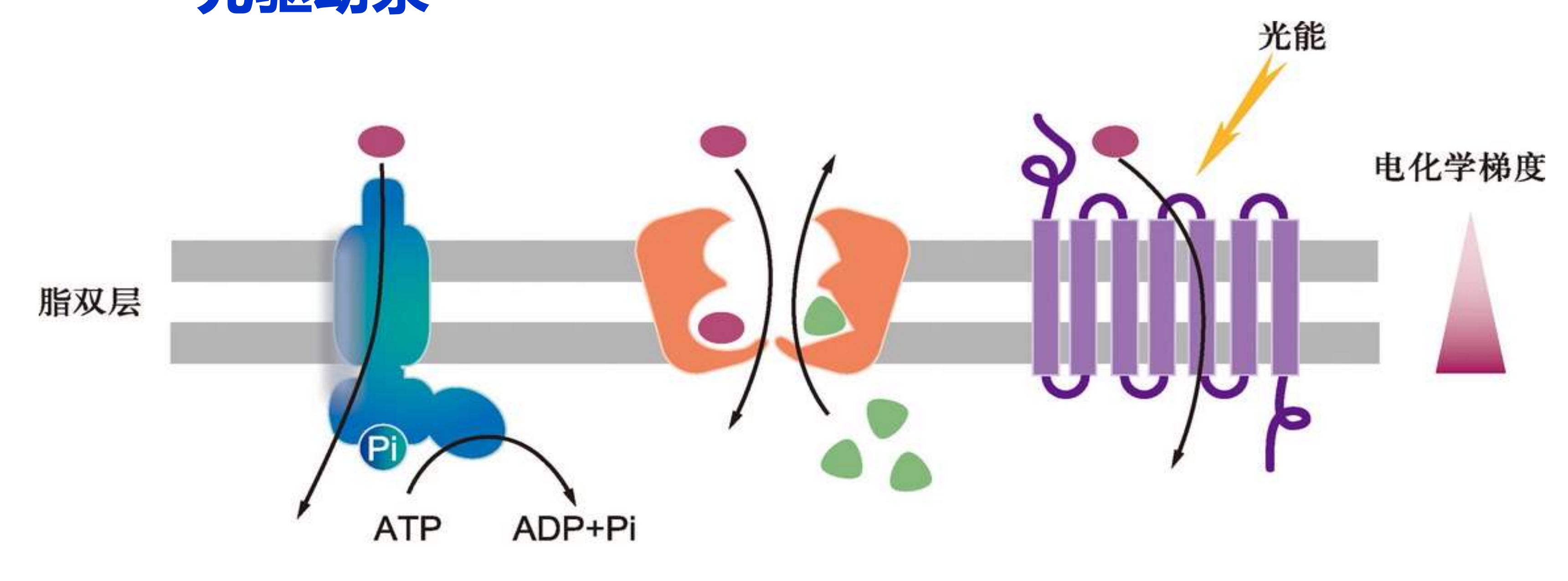
➢载体蛋白所介导、逆电化学梯度或浓度梯度

➢根据能量来源不同，可分为3种类型：

ATP 驱动泵（ATP直接供能）

协同转运或偶联转运（ATP间接提供能量）

光驱动泵

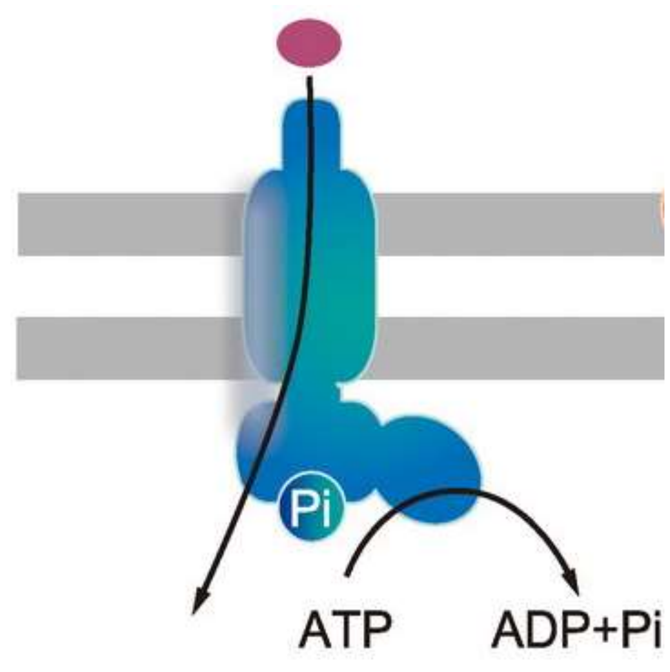


3.主动运输

（1）ATP驱动泵与主动运输

- 在三种能量来源形式的主动运输中，最常见的是ATP驱动泵。ATP驱动泵将ATP水解生成ADP和无机磷酸 (Pi)，并利用释放的能量将小分子物质或离子进行跨膜转运，因此ATP驱动泵通常又被称为转运ATP酶。

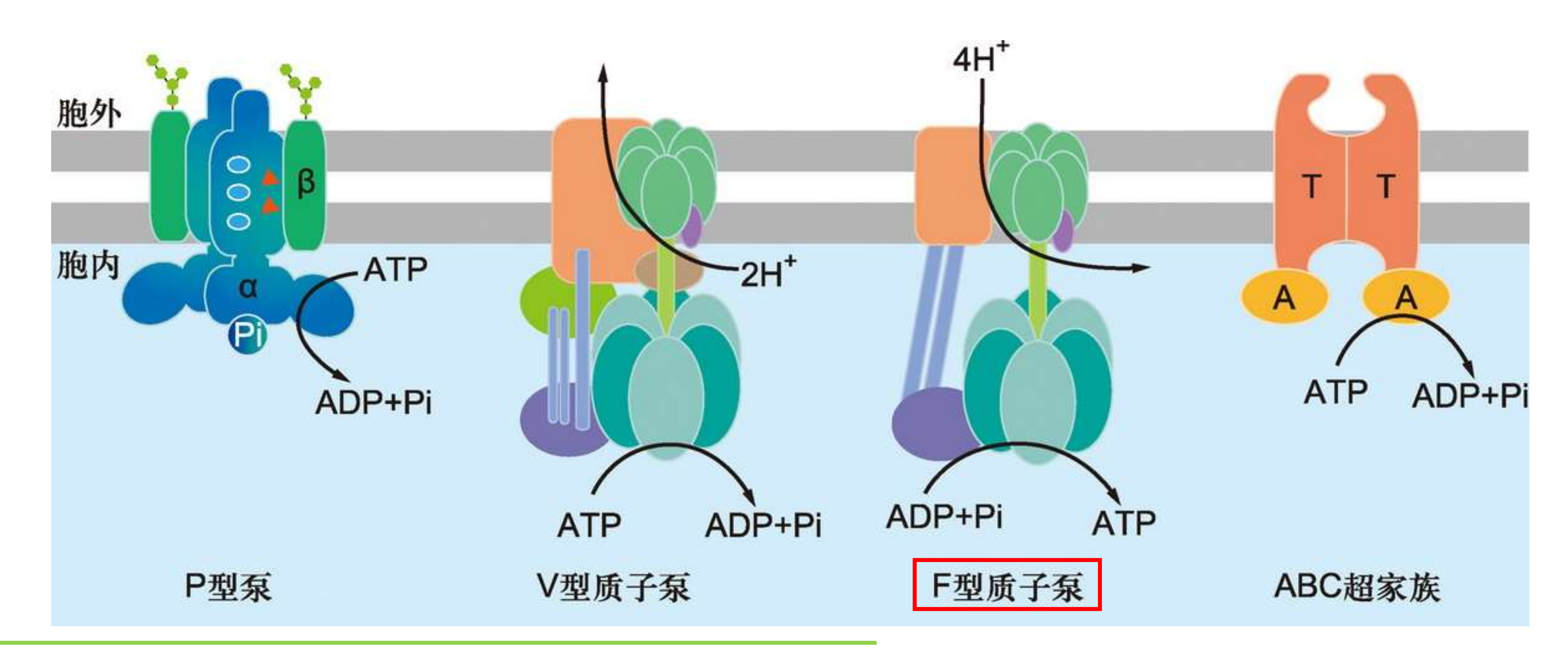
- 正常情况下转运 ATP酶并不能单独水解ATP，而是将ATP的水解与物质的跨膜转运紧密偶联在一起。



3.主动运输

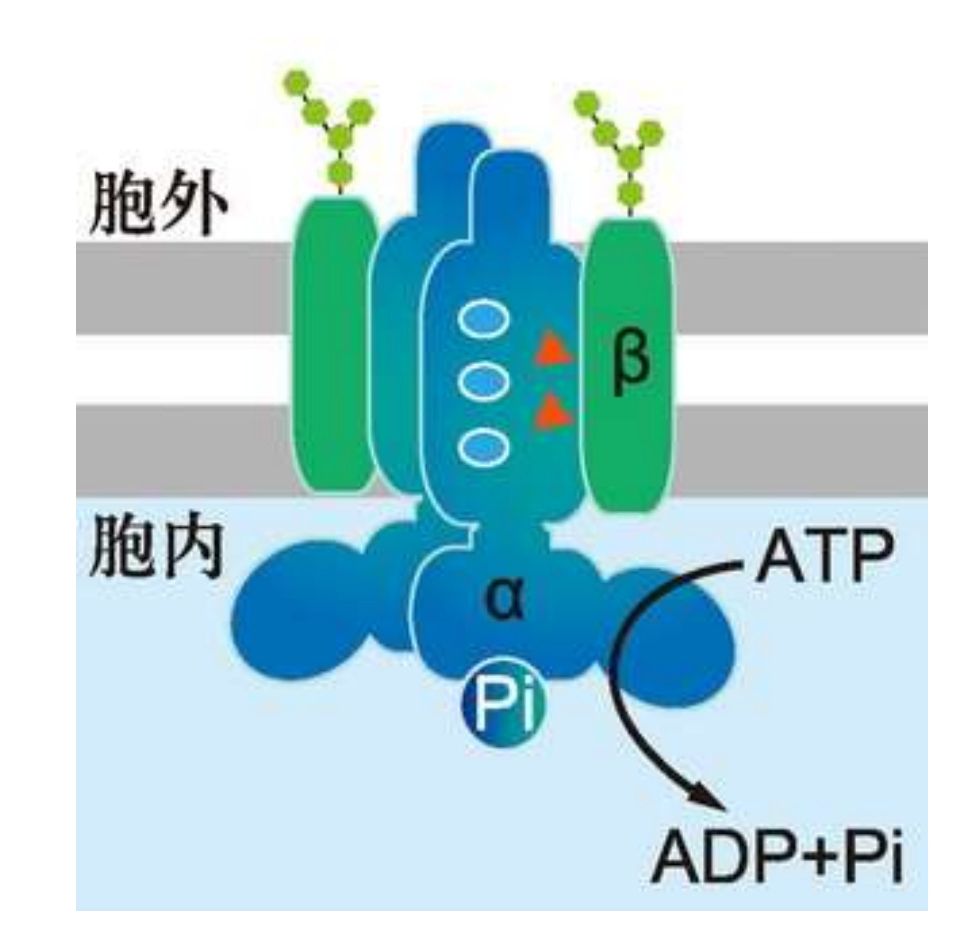
（1）ATP驱动泵与主动运输

➢ATP驱动泵通常又称为转运ATPase，根据泵蛋白的结构和功能特性，ATP驱动泵可分为4类：**P型泵、V型质子泵、F型质子泵和ABC超家族**



1. P 型泵 (P-type pump)

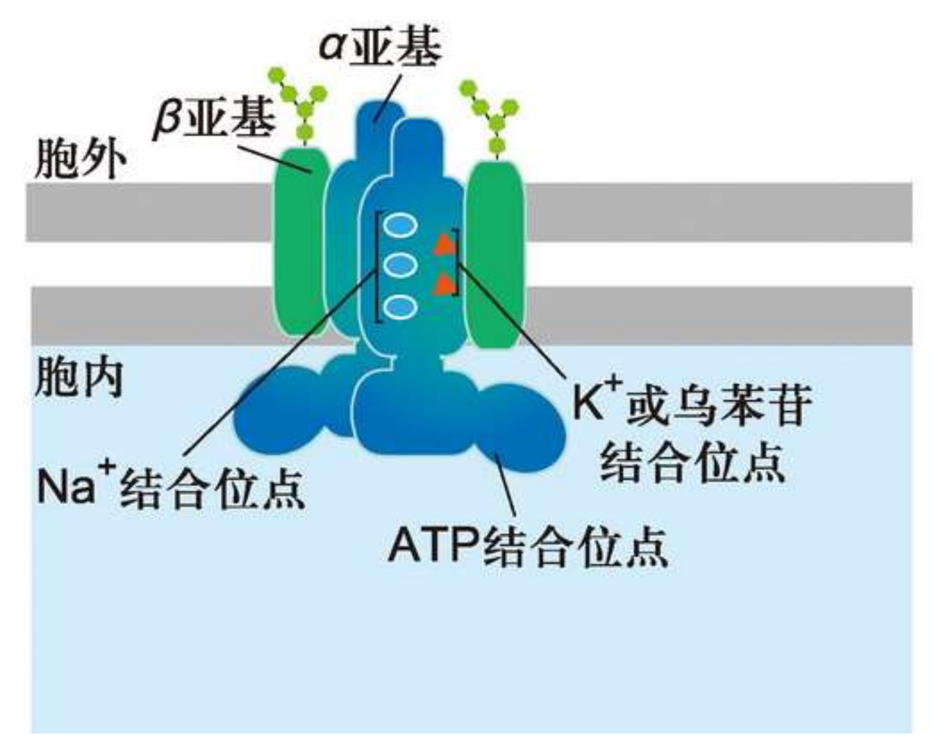
- 都有2 个α 催化亚基，具有ATP 结合位点；绝大多数还有2 个起调节作用的小的β亚基。
- 至少有一个α 催化亚基发生磷酸化和去磷酸化反应，改变转运泵的构象，实现离子的跨膜转运。
- 由于转运泵水解 ATP 使自身形成磷酸化的中间体，因此称作P型泵。
- **大多数P型泵都是离子泵**，负责Na^+、K^+、H^+和 Ca^{2+} 跨膜梯度的形成和维持。



1. P 型泵 (P-type pump)

（1）Na^+-K^+ 泵（Na^+-K^+ ATPase）

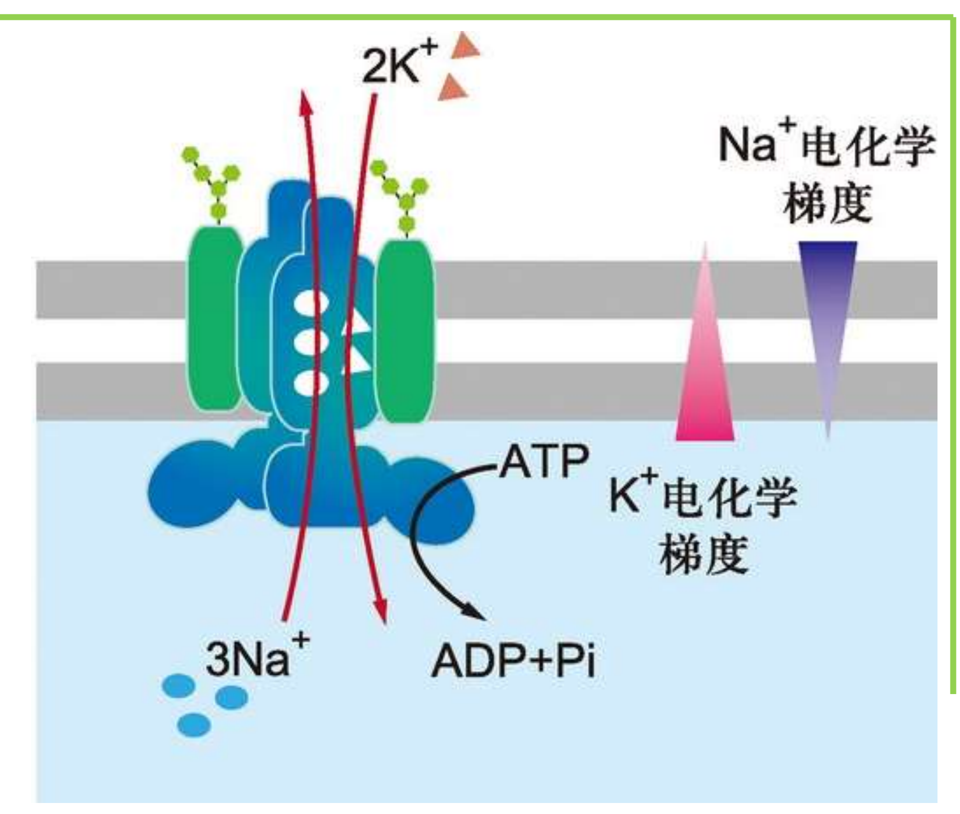
Na^+-K^+ 泵（Na^+-K^+ ATPase）又称Na^+-K^+ATP 酶， 位于动物细胞的质膜上，由2个α和2个β亚基组成四聚体，α亚基具有ATP酶的活性； β 亚基是糖基化的多肽，并不直接参与离子跨膜转运，但帮助在内质网新合成的α亚基进行折叠。



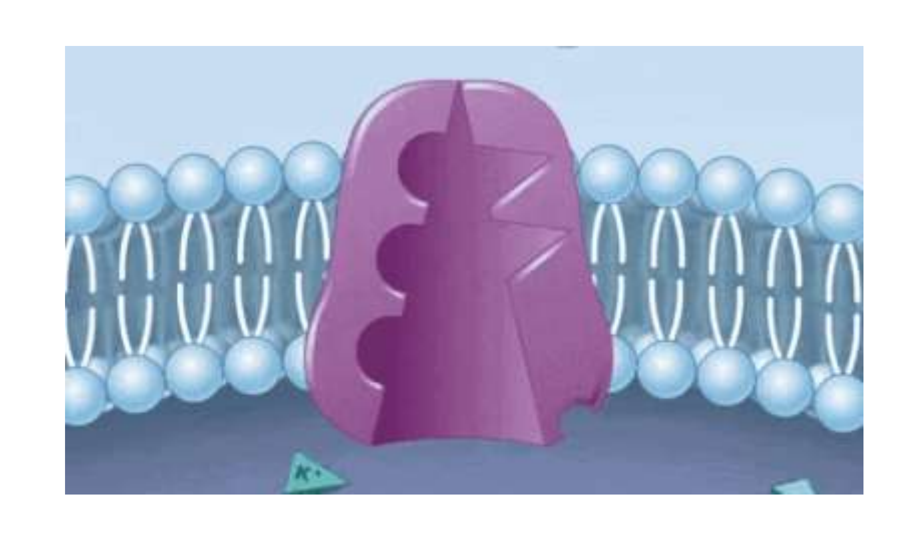
1. P 型泵 (P-type pump)

(1) Na^+-K^+ 泵 (Na^+-K^+ ATPase)

作用机制:



- 在细胞内侧α亚基与Na^+相结合促进ATP水解，α亚基上的一个天冬氨酸残基磷酸化引起α亚基构象发生变化，将Na^+泵出细胞，同时细胞外的K^+与α亚基的另一位点结合，使其去磷酸化，α亚基构象再度发生变化将K^+泵入细胞，完成整个循环。
- 从整个转运过程可以看出，α亚基的磷酸化发生在Na^+结合后，而去磷酸化则发生在K^+结合后。Na^+依赖性的磷酸化和K^+依赖性的去磷酸化引起Na^+–K^+泵构象发生有序变化，每秒钟可发生1000次左右。
- 此外，每个循环消耗一个ATP分子，可以逆电化学梯度泵出3 个Na^+和泵入2个K^+。



作用机制：

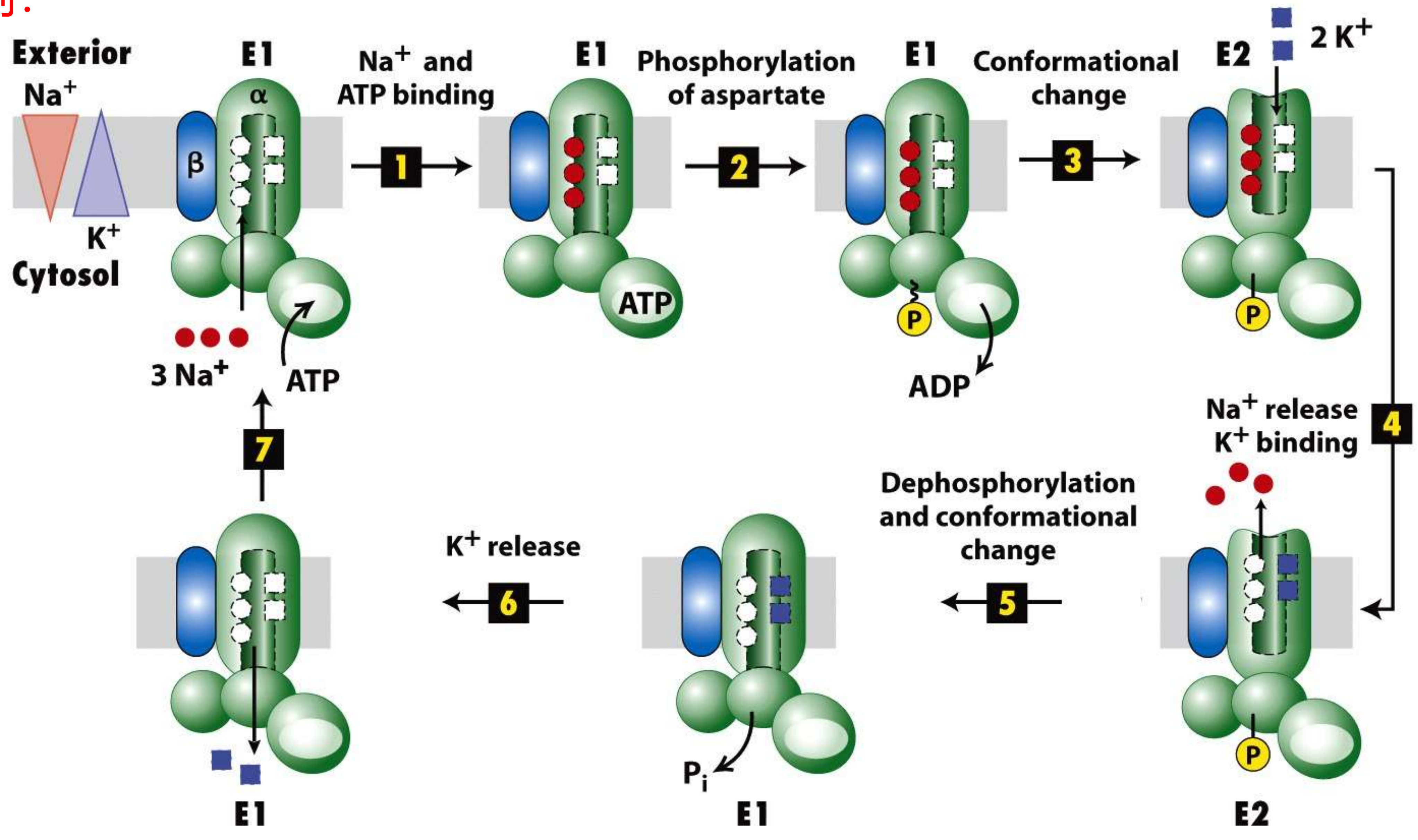
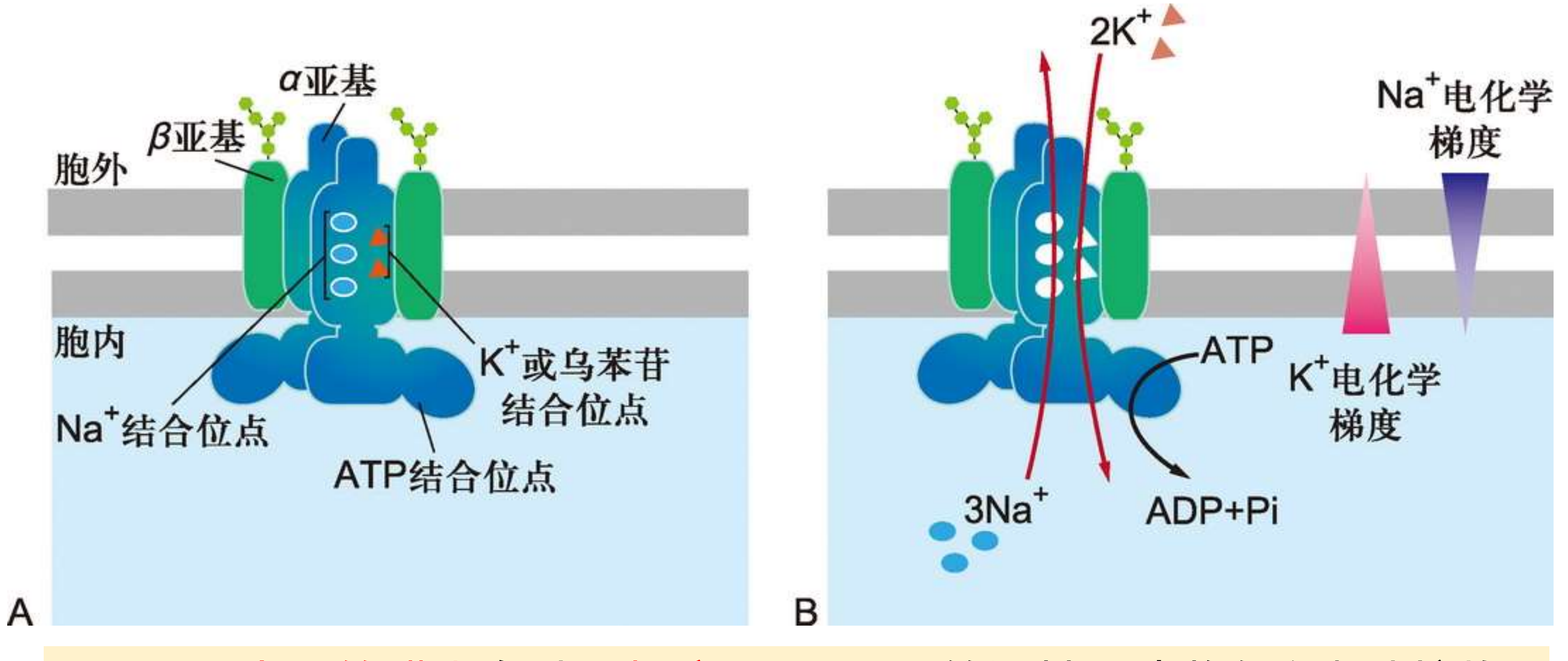


Figure 11-12
Molecular Cell Biology, Sixth Edition

资料：乌本苷，地高辛等强心剂能抑制心肌细胞Na^+-K^+泵的活性，从而降低钠钙交换器效率，使内流钙离子增多，加强心肌收缩，因而具有强心作用。

乌苯苷（ouabain）抑制钠钾泵的原理？



Mg^{2+}和少量的膜脂有助于提高Na^+-K^+泵的活性，生物氧化抑制剂如氰化物使ATP供应中断， Na^+-K^+泵失去能源以致停止工作。

（1）Na^+-K^+ 泵（Na^+-K^+ ATPase）

一般的动物细胞要消耗1/3的总ATP 供Na^+-K^+ 泵工作以维持细胞内高 K^+低 Na^+ 的离子环境（神经细胞可消耗高达2/3的总ATP），其生理意义主要体现在以下几方面：

- **维持细胞膜电位**
- **维持动物细胞渗透平衡**
- **吸收营养**

①维持细胞膜电位：

细胞质膜两侧均具有一定的电位差，称为膜电位 。 膜电位是膜两侧的离子浓度不同形成的，细胞在静息状态时膜电位质膜内侧为负，外侧为正。每一个工作循环下来， 钠 钾 泵 将从细胞泵出3个Na^+并泵入2个K^+，对膜电位的形成起到了一定作用。

（1）Na^+-K^+ 泵（Na^+-K^+ ATPase）

功能：① 维持细胞膜电位、② 维持动物细胞渗透平衡、③ 吸收营养

②维持动物细胞渗透平衡：

如果没有Na^+-K^+泵将Na^+泵出细胞，那么水分子将由于渗透压的缘故顺着自身浓度梯度通过水孔蛋白大量进入细胞引起细胞吸水膨胀。显然，Na^+-K^+泵不断地将Na^+泵到胞外维持了细胞的渗透平衡。人的红细胞膜上含有丰富的水孔蛋白，如果利用Na^+-K^+泵的抑制剂乌本苷处理，红细胞将因为胞外 Na^+浓度降低而不断吸水膨胀，甚至破裂。

不同类型细胞用不同的机制解决渗透压问题：

动物细胞靠Na^+-K^+泵工作维持渗透平衡，

植物细胞靠坚韧的细胞壁防止膨胀和破裂，能耐受较大的跨膜渗透差异，并具有相应的生理功能，如保持植物茎坚挺，调节气孔的气体交换等；

生活在水中的一些原生动物（如草履虫），通过收缩泡收集后排除过量的水。

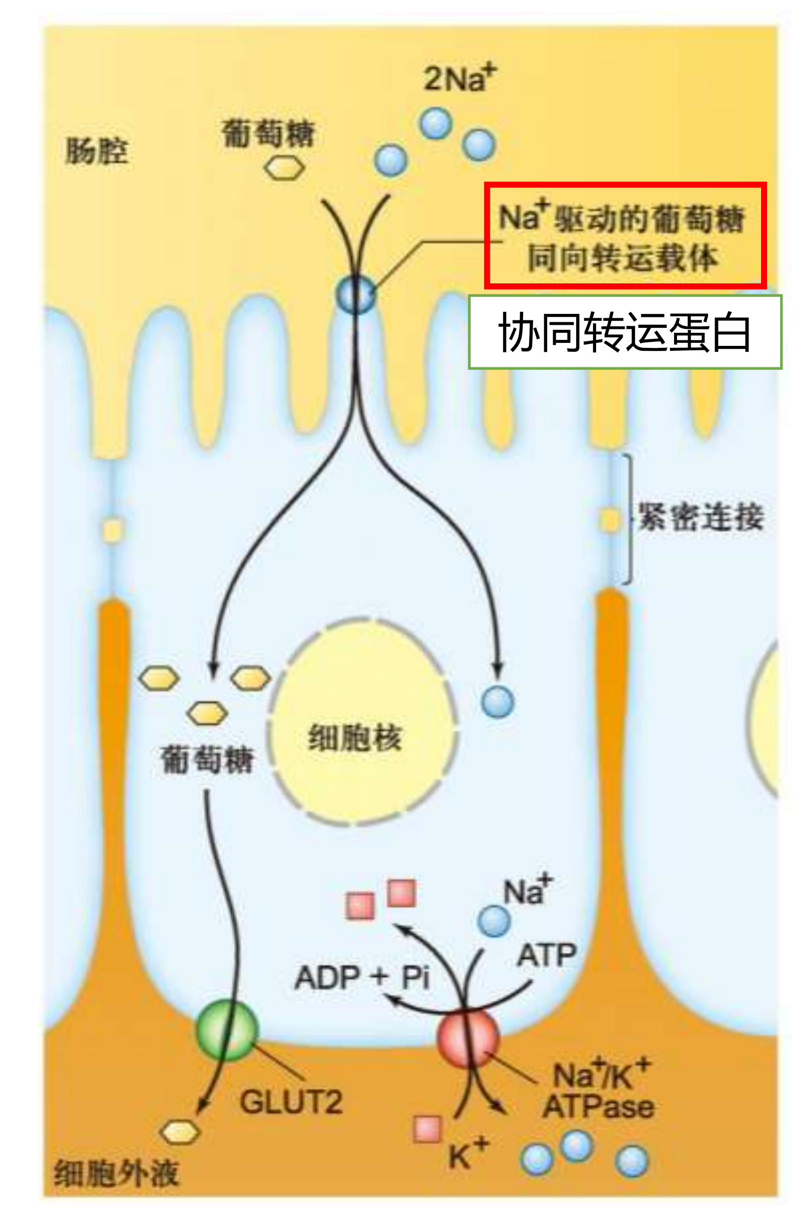
（1）Na^+-K^+ 泵（Na^+-K^+ ATPase）

功能：① 维持细胞膜电位、② 维持动物细胞渗透平衡、③ 吸收营养

②吸收营养：

Na^+-K^+泵工作形成的Na^+电化学梯度驱动葡萄糖**协同转运载体**以同向协同转运的方式，将葡萄糖等有机物转运进入小肠上皮细胞。然后再经 Glut2 以协助扩散的方式转运进入血液，完成对葡萄糖的吸收。

动物细胞利用膜两侧的Na^+电化学梯度以协同转运的方式吸收营养物，而**植物细胞、真菌和细菌细胞**通常利用质膜上的**H^+ -ATP酶**形成的H^+电化学梯度来吸收营养物，如在某些细菌中，乳糖的吸收伴随着H^+从细胞质膜外进入细胞，每转移一个H^+，吸收一个乳糖分子。



1. P 型泵 (P-type pump)

(2) Ca^{2+} 泵 （Ca^{2+}pump）

- Ca²⁺是细胞内重要的信号物质，细胞质基质中游离的 Ca²⁺浓度始终维持在一个很低水平。
- 主要得益于质膜或细胞器膜上的钙泵。
- 每消耗1 分子ATP 从细胞质基质泵出 2 个Ca²⁺

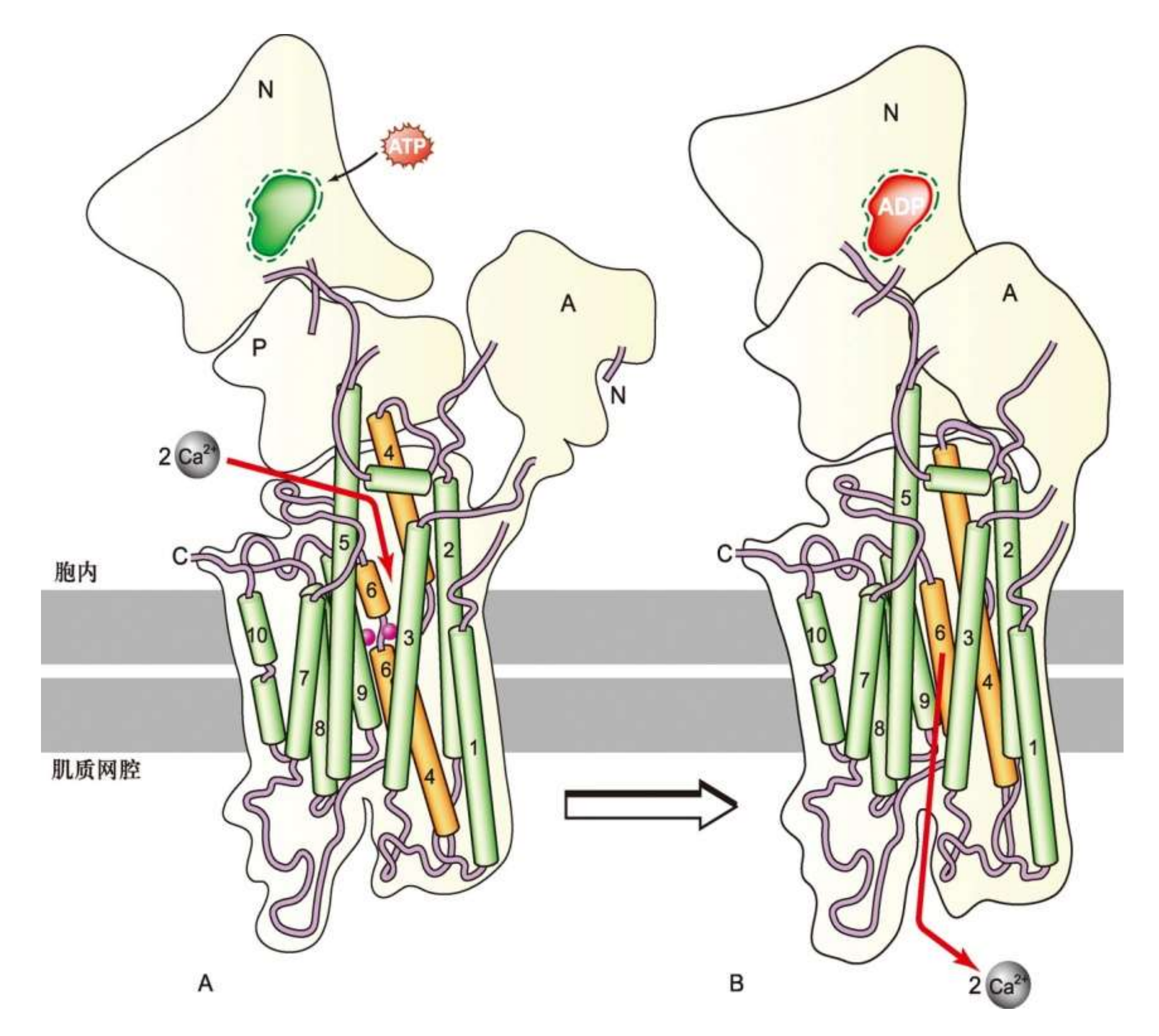


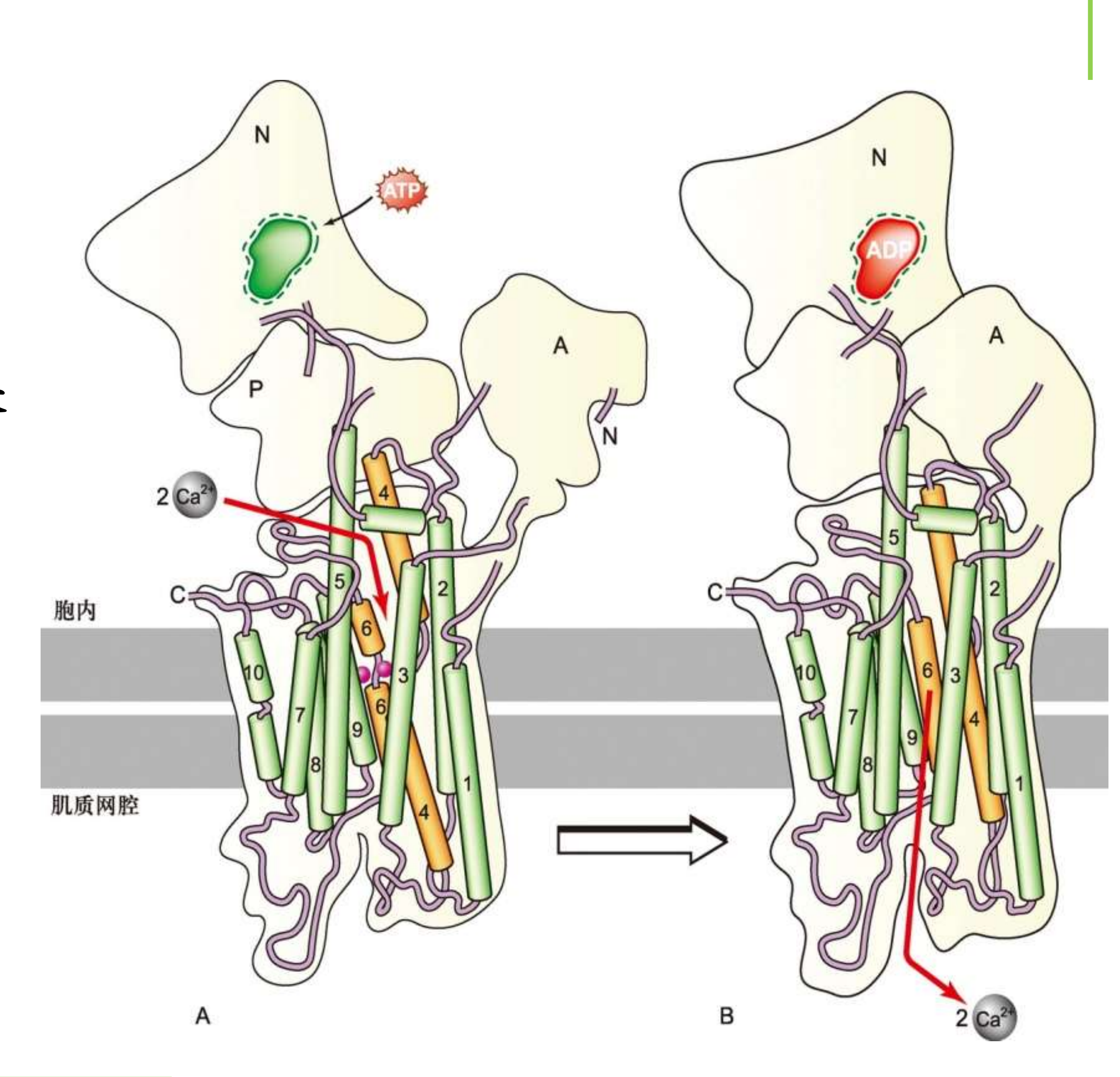
图4-11 肌质网Ca²-泵转运Ca²前（A）和后（B）的工作模型N核苷酸结合部位：P：磷酸化部位；A：活化部位。

1. P 型泵 (P-type pump)

(2) Ca^{2+} 泵 (Ca^{2+}pump)

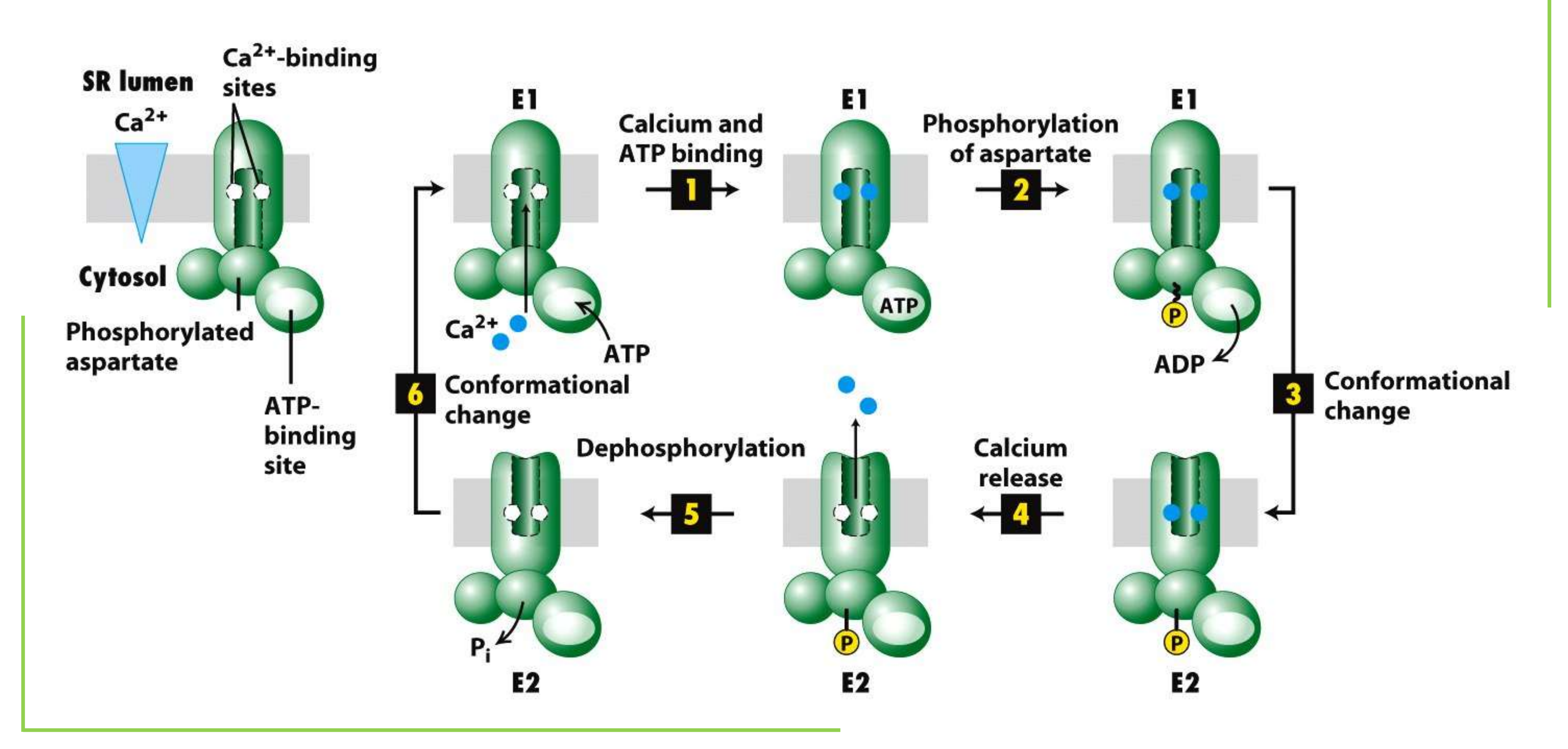
- Ca²⁺泵是一个由1000个氨基酸残基组成的跨膜蛋白，含有10个跨膜 a 螺旋，其中3个螺旋形成了跨越脂双层的中央通道。

- 在Ca^{2+}泵处于**非磷酸化状态时**，2个通道螺旋中断形成胞质侧**结合2个Ca^{2+}**的空穴，ATP在胞质侧与其结合位点结合，伴随ATP水解使相邻结构域天冬氨酸残基**磷酸化**，从而导致跨膜螺旋的明显重排，破坏了Ca^{2+}结合位点并**释放Ca^{2+}**进入膜的另一侧。



1. P 型泵 (P-type pump)

(2) Ca^{2+} 泵 (Ca^{2+}pump)



1. P 型泵 (P-type pump)

(2) Ca^{2+} 泵 （Ca^{2+}pump）

- **作用：维持细胞内较低的钙离子浓度（胞内钙浓度10^{-7}M，胞外10^{-3}M）。**
- **位置：质膜、肌质网膜。**（心肌和骨骼肌细胞中一种特殊的内质网，肌质网中有高浓度的钙离子，从而控制肌肉收缩）
- **类型：P型离子泵，每分解一个ATP分子，泵出2个Ca^{2+}。**

  位于肌质网上的钙离子泵占肌质网膜蛋白质的90%。

1. P 型泵 (P-type pump)

(3) P 型 H^+ 泵

- P型H^+泵将H^+泵出细胞，建立和维持跨膜的H^+电化学梯度（作用类似动物细胞Na* 的电化学梯度），并用来驱动转运溶质进入细胞。
- 植物细胞、真菌(包括酵母)和细菌细胞质膜上虽然没有Na^+ -K^+泵，但有P 型 H^+泵 (H^+ -ATP酶)。
- 细菌细胞对糖和氨基酸的摄取，主要是由H^+驱动的同向协同转运完成的。P 型H^+泵的工作也使得细胞周围环境呈酸性。

P型泵有什么特点?

- 3种类类型：ATP 驱动泵（ATP直接供能）
  协同转运或偶联转运（ATP间接提供能量）
  光驱动泵

3.主动运输

（1）ATP驱动泵与主动运输

2. V 型质子泵和 F 型质子泵

与P型泵的关键区别：在功能上都只转运质子，

且转运 H^+ 过程中不形成磷酸化的中间体

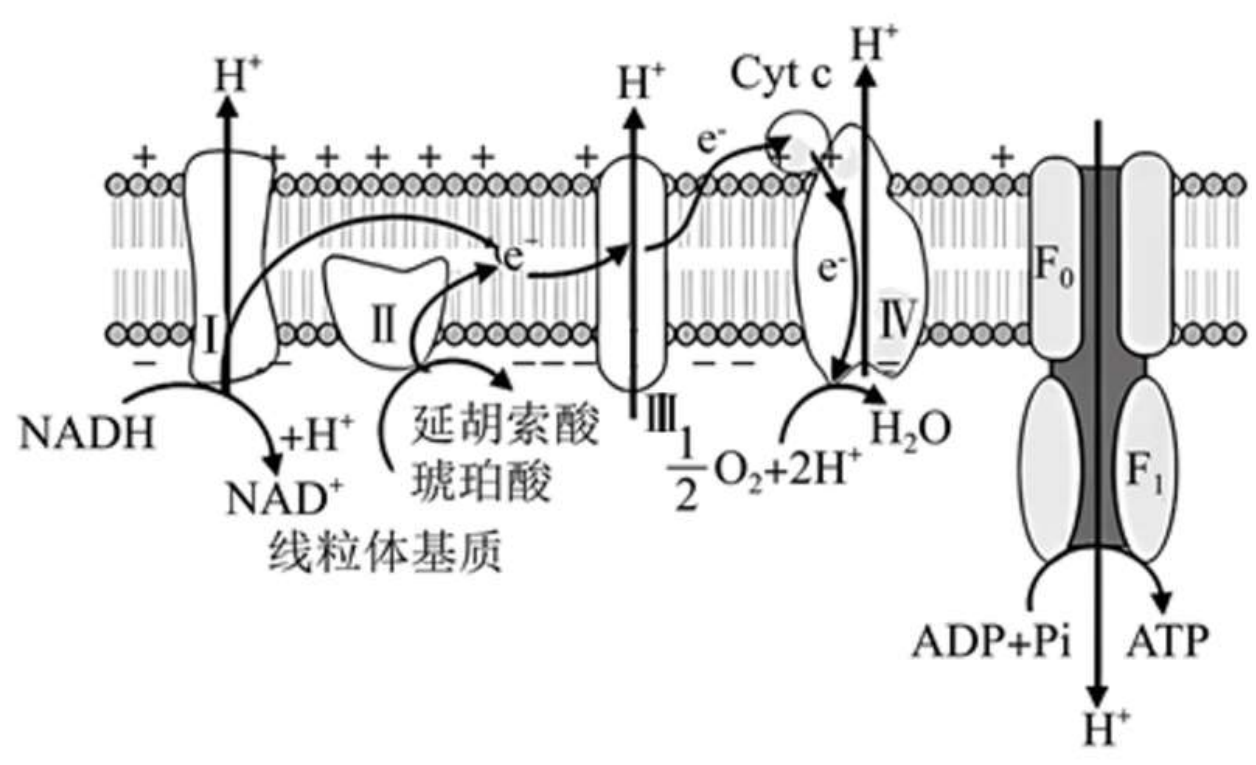
- V型质子泵广泛存在于动物细胞的内体膜、溶酶体膜，破骨细胞和某些肾小管细胞的质膜，以及植物、酵母和其他真菌细胞的液泡膜上（V为vesicle：泡、囊泡）。功能：维持细胞质基质pH中性和细胞器内pH酸性。
- V型质子泵和F型质子泵彼此相似，但与P型泵无关且结构更为复杂。V型质子泵和F型质子泵都含有几种不同的跨膜和胞质侧亚基。

（1）ATP驱动泵与主动运输

2. V 型质子泵和 F 型质子泵

- F型质子泵存在于细菌质膜、线粒体内膜和叶绿体类囊体膜上。作用与V型质子泵相反，通常利用质子动力势合成ATP，即当H^+顺电化学梯度通过质子泵时，所释放的能量驱动F型质子泵合成ATP，如线粒体的氧化磷酸化和叶绿体的光合磷酸化作用，因此F型质子泵称作H^+-ATP合酶（又称为F_0F_1-ATP合酶）更为贴切。

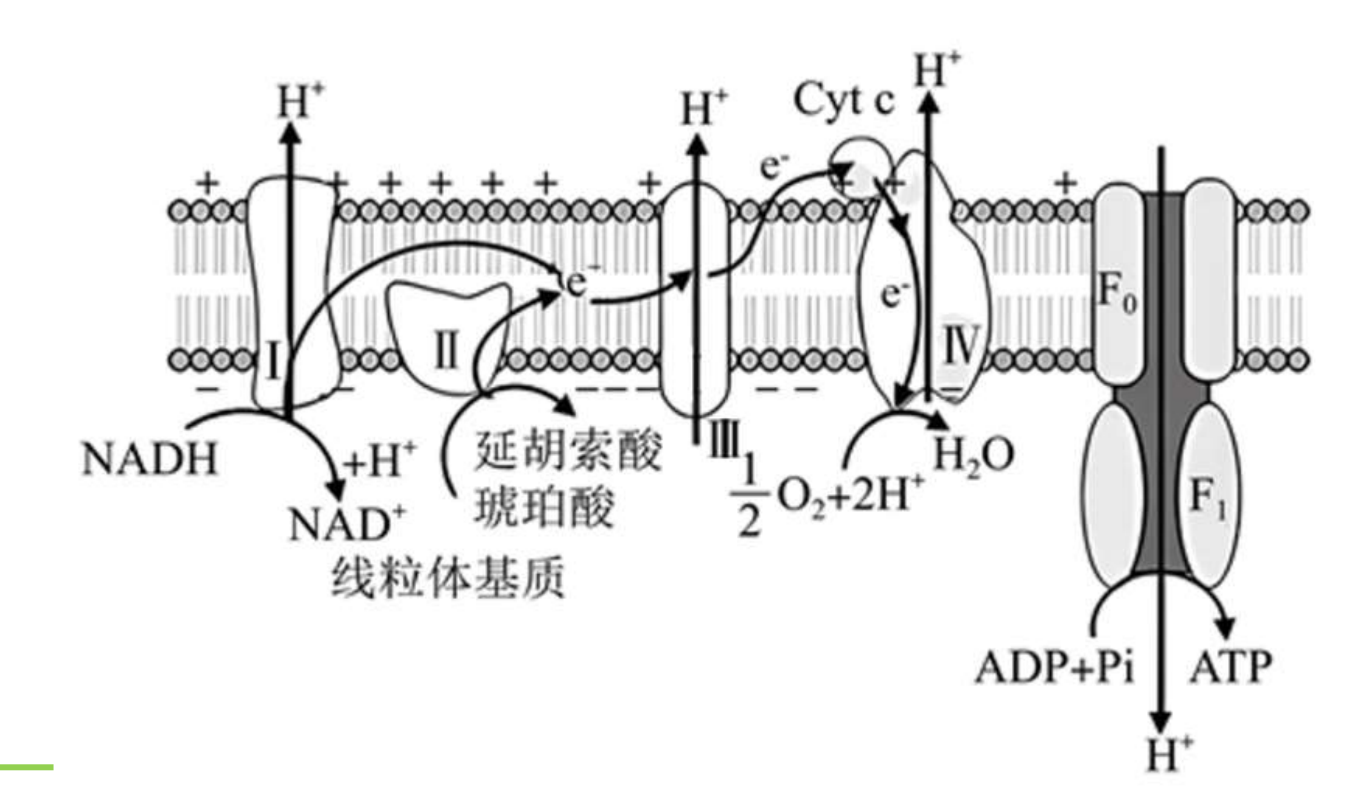
F型质子泵为什么属于主动运输？



（1）ATP驱动泵与主动运输

2. V 型质子泵和 F 型质子泵

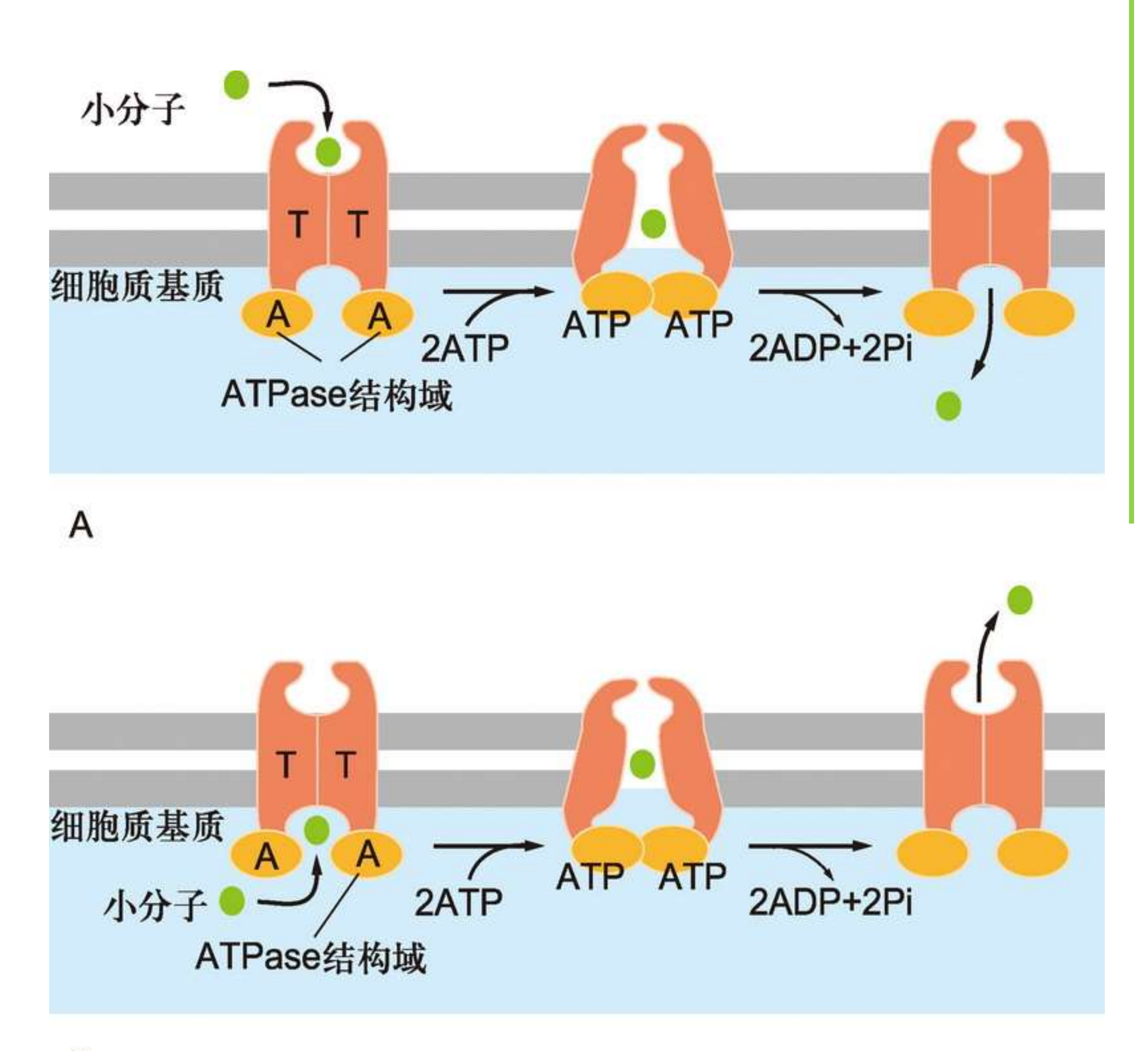
F型质子泵最显著的例子就是F型ATP合酶，而这个ATP合酶它可以根据有无质子梯度来决定是生成ATP还是水解ATP，当建立的是顺势的质子梯度时，就可以驱动ATP转子合成ATP，但如果没有相应的质子梯度（比如逆向）那就可以水解ATP，这个时候就可以叫做主动运输，归类的时候还是归到主动运输。



（1）ATP驱动泵与主动运输

1. P型泵
2. V型质子泵和F型质子泵
3. ABC超家族

- ABC 超家族也是一类ATP 驱动泵
- 广泛分布于从细菌到人类各种生物中，是最大的一类转运蛋白
- 通过ATP 分子的结合与水解完成小分子物质的跨膜转运

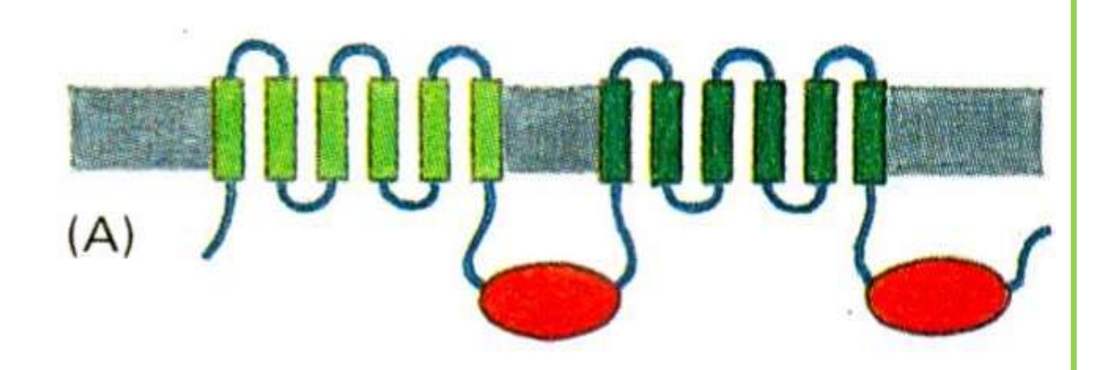


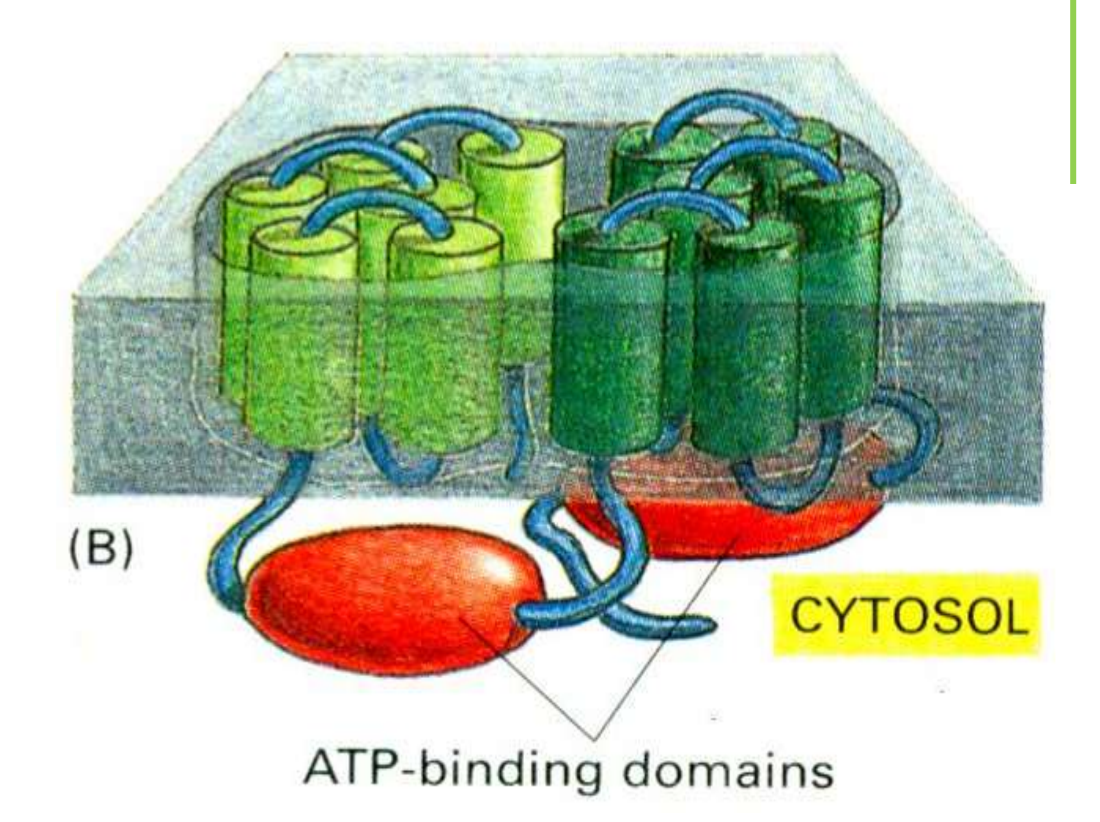
3. ABC超家族

（1）ABC转运蛋白的结构与工作模式

➢4 个“核心”结构域

- 2 个跨膜结构域，分别含6 个跨膜α 螺旋，形成底物运输通路决定底物特异性。
- 2 个胞质侧ATP 结合域，有 ATPase 活性，凸向胞质。



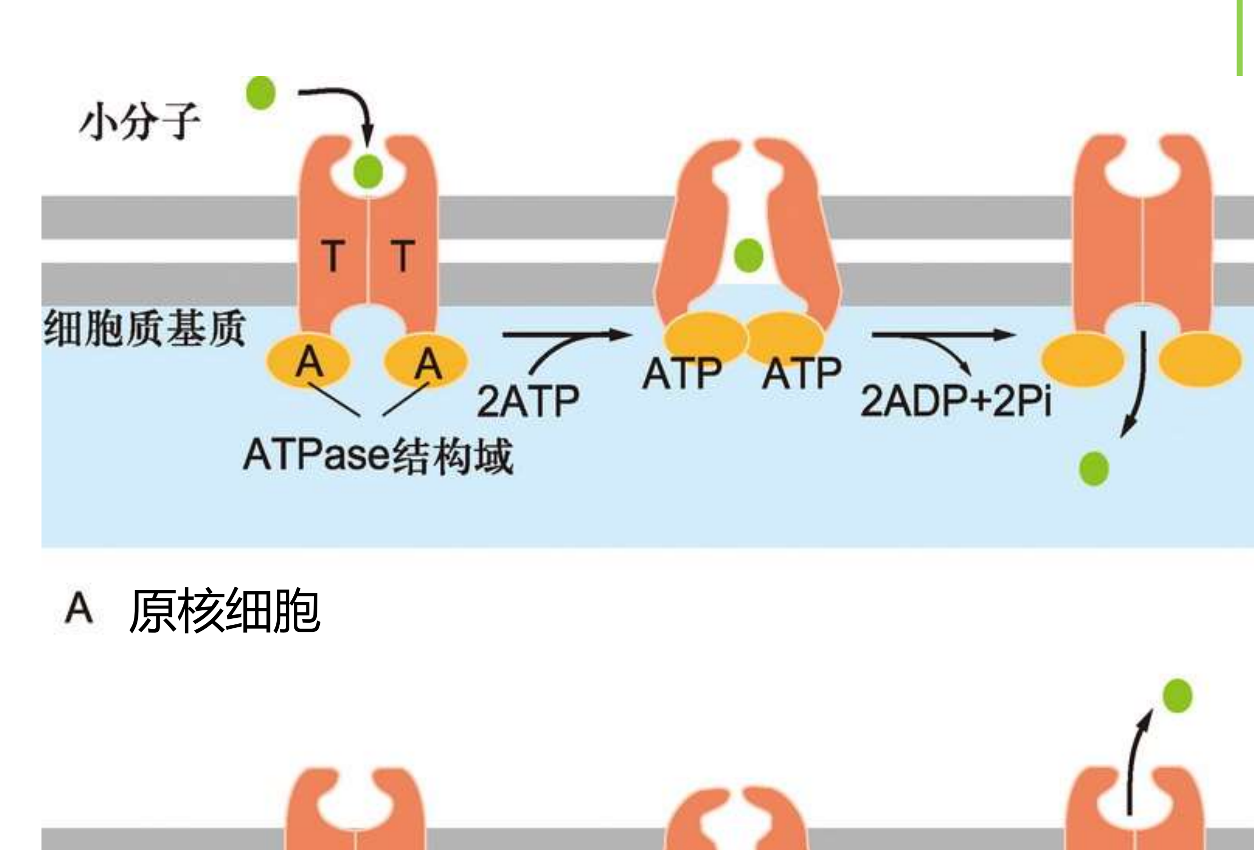


3. ABC超家族　（1）工作模式

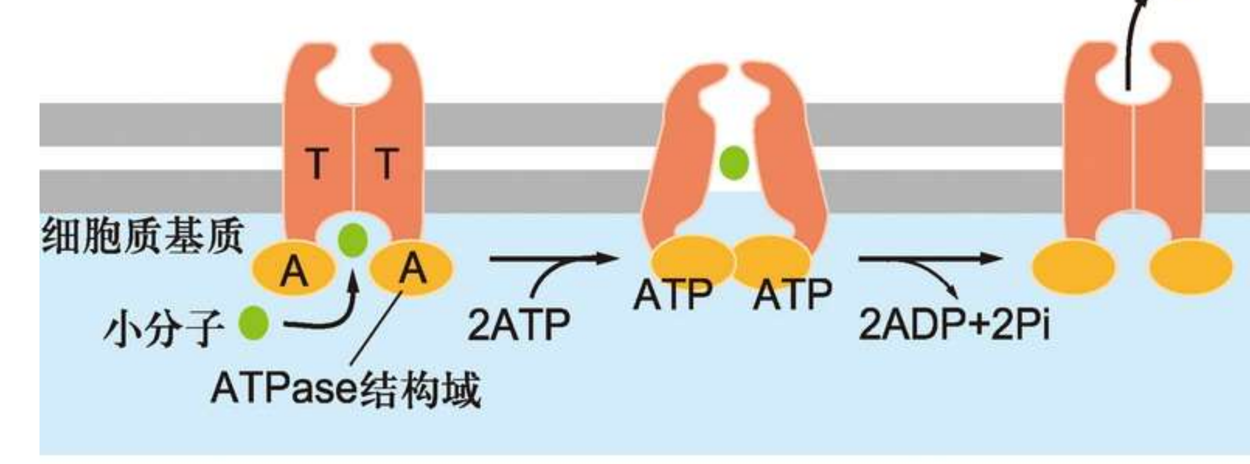
➢ATP分子结合前，ABC转运蛋白的底物结合位点暴露于胞外一侧（原核细胞）或胞质一侧（真核细胞）。

➢一旦ATP分子与ABC转运蛋白结合，将诱导ABC转运蛋白2个ATP结合域二聚化，引起转运蛋白构象改变，使底物结合部位暴露于质膜的另一侧；而ATP水解以及ADP的解离将导致ATP结合域解离，引起转运蛋白构象恢复原有状态。

➢这样，通过ATP分子的结合与水解，ABC转运蛋白就能完成小分子物质的跨膜转运。



A 原核细胞

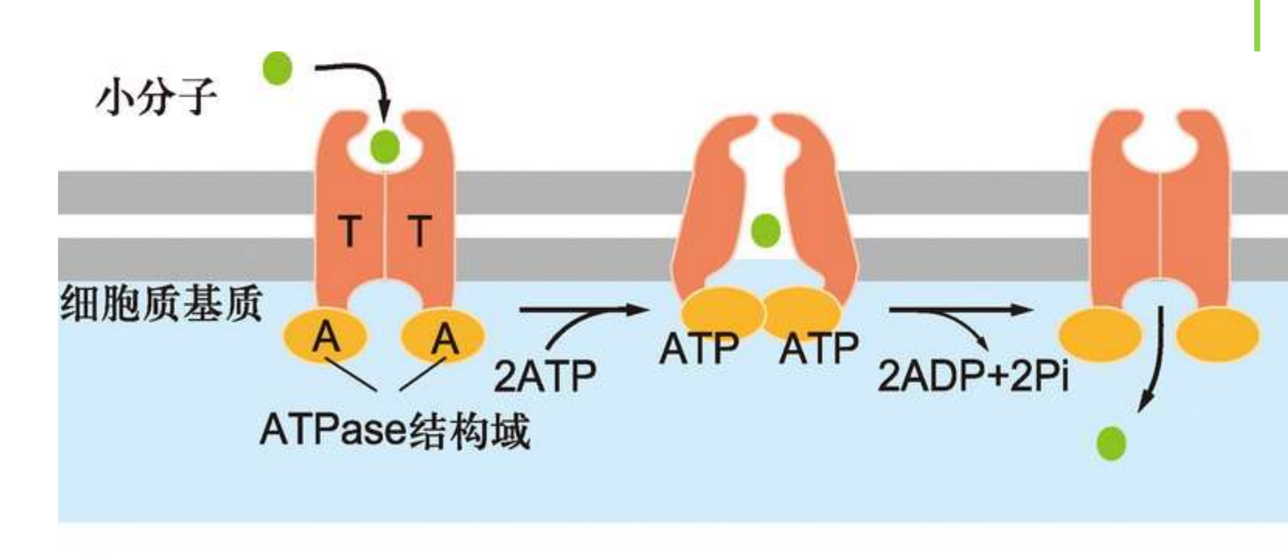


B 真核细胞

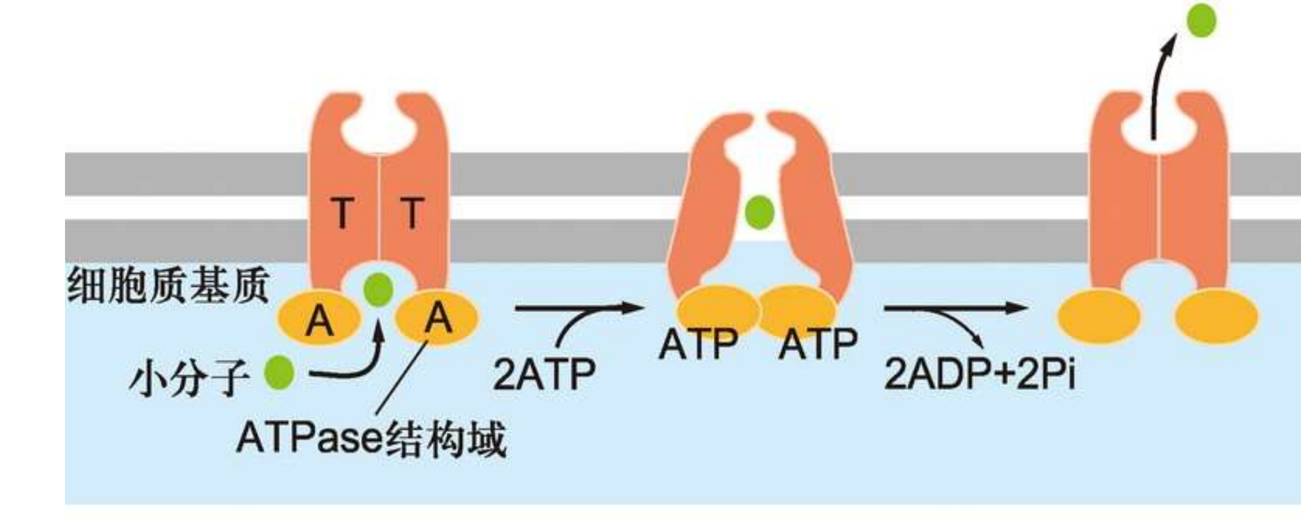
3. ABC超家族

（1）工作模式

细菌除了通过H^+-ATP酶形成的H^+电化学梯度来吸收营养物外，其质膜上含有大量依赖水解ATP提供能量逆浓度梯度从环境中摄取各种营养物的ABC 转运蛋白。



A 原核细胞

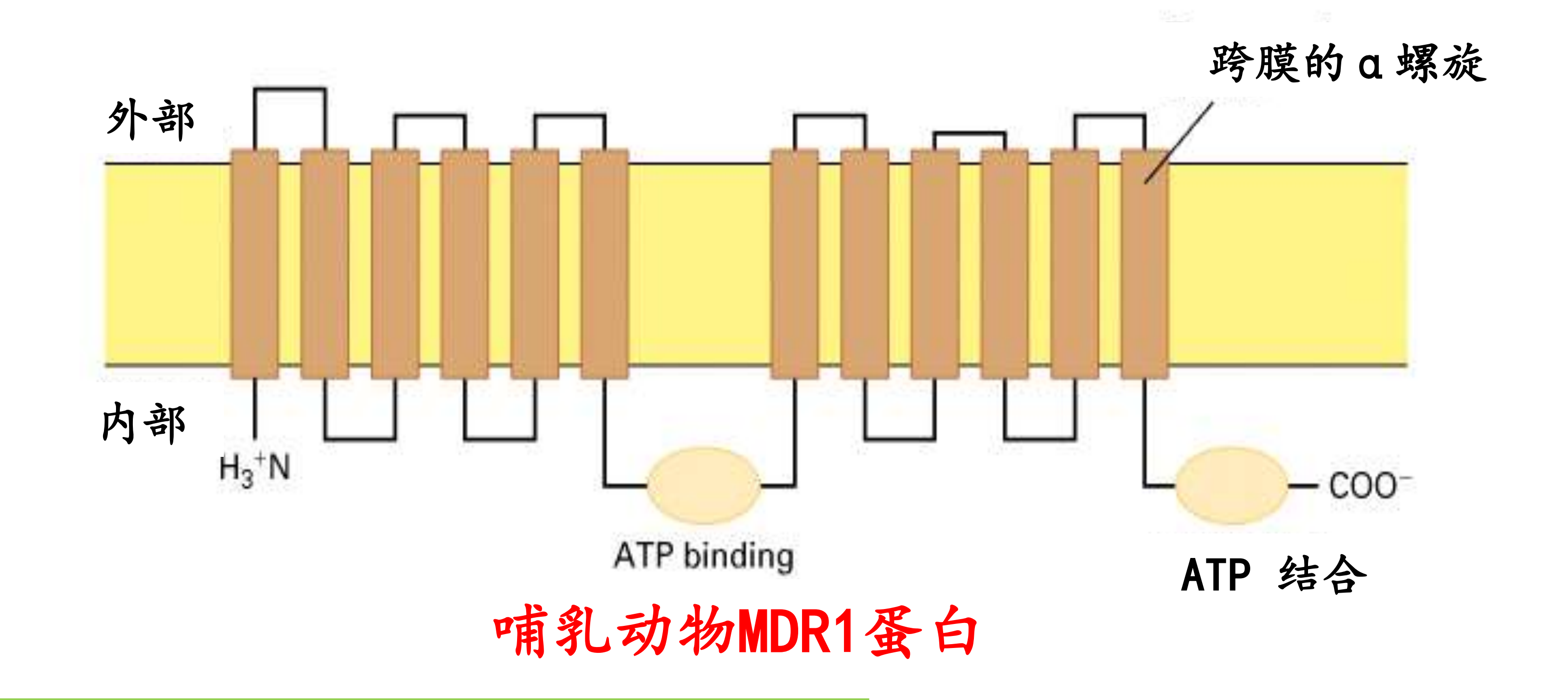


B 真核细胞

3. ABC超家族

（2）ABC转运蛋白与疾病

➢ 有些ABC转运蛋白能够将抗生素或其他抗癌药物泵出细胞而赋予细胞抗药性，降低细胞内药物浓度，导致肿瘤细胞抗药性增强而降低患者化疗效果，将这类ABC转运蛋白称为多药抗性 (MDR) 转运蛋白，在多种肿瘤细胞中高表达。



哺乳动物MDR1蛋白

3. ABC超家族

（2）ABC转运蛋白与疾病

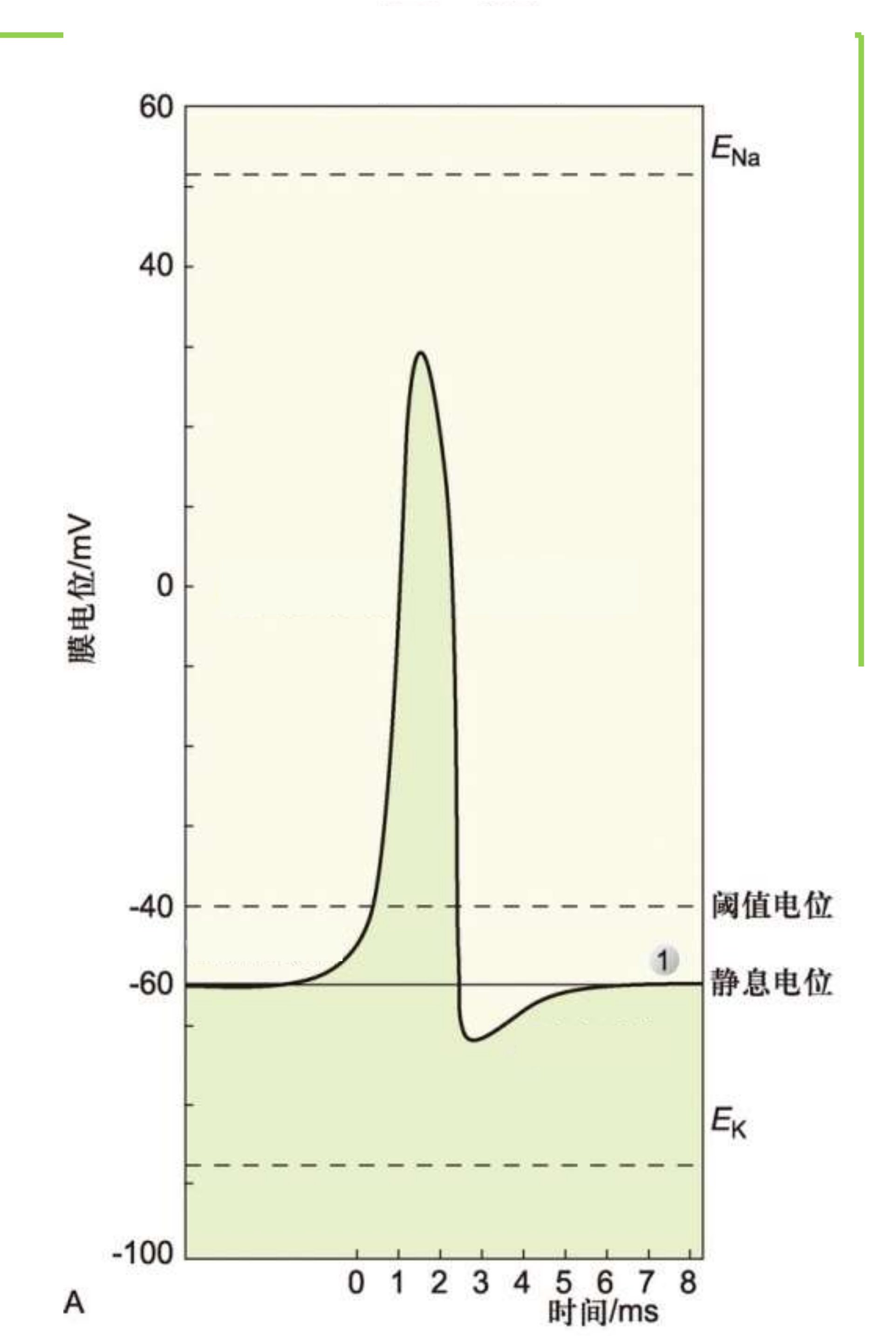
➢ 囊性纤维化是由于囊性纤维化跨膜转运调节蛋白 (CFTR) 发生突变。

➢ CFTR是一种ABC转运蛋白，常位于肺、汗腺和胰腺等上皮细胞的顶面(又称游离面)，调节Cl⁻转运。但由于CFTR突变功能异常时，Cl⁻转运发生问题，导致细胞外缺水而使得肺部黏稠分泌物堵塞支气管。

囊性纤维化跨膜传导调节器，CFTR

4.2.3 离子跨膜转运与膜电位

- 不同方式的物质跨膜运动，其结果是产生并维持了膜两侧不同物质特定的浓度分布。
- 对某些带有电荷的物质，特别是对离子来说，就形成了膜两侧的电位差。



绝对不应期 相对不应期

60
40
0
-40
-60
-100

E_{Na}

膜电位/mV

2 去极化期

3 反极化期

1 静息状态

1

阈值电位

静息电位

4 超极化期

E_K

0 1 2 3 4 5 6 7 8

时间/ms

A

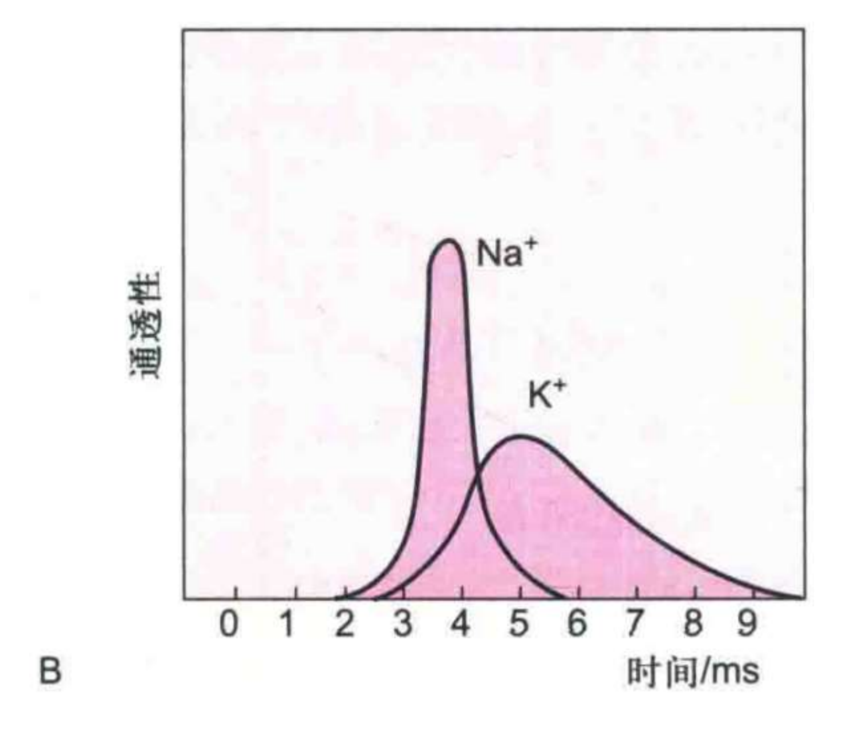
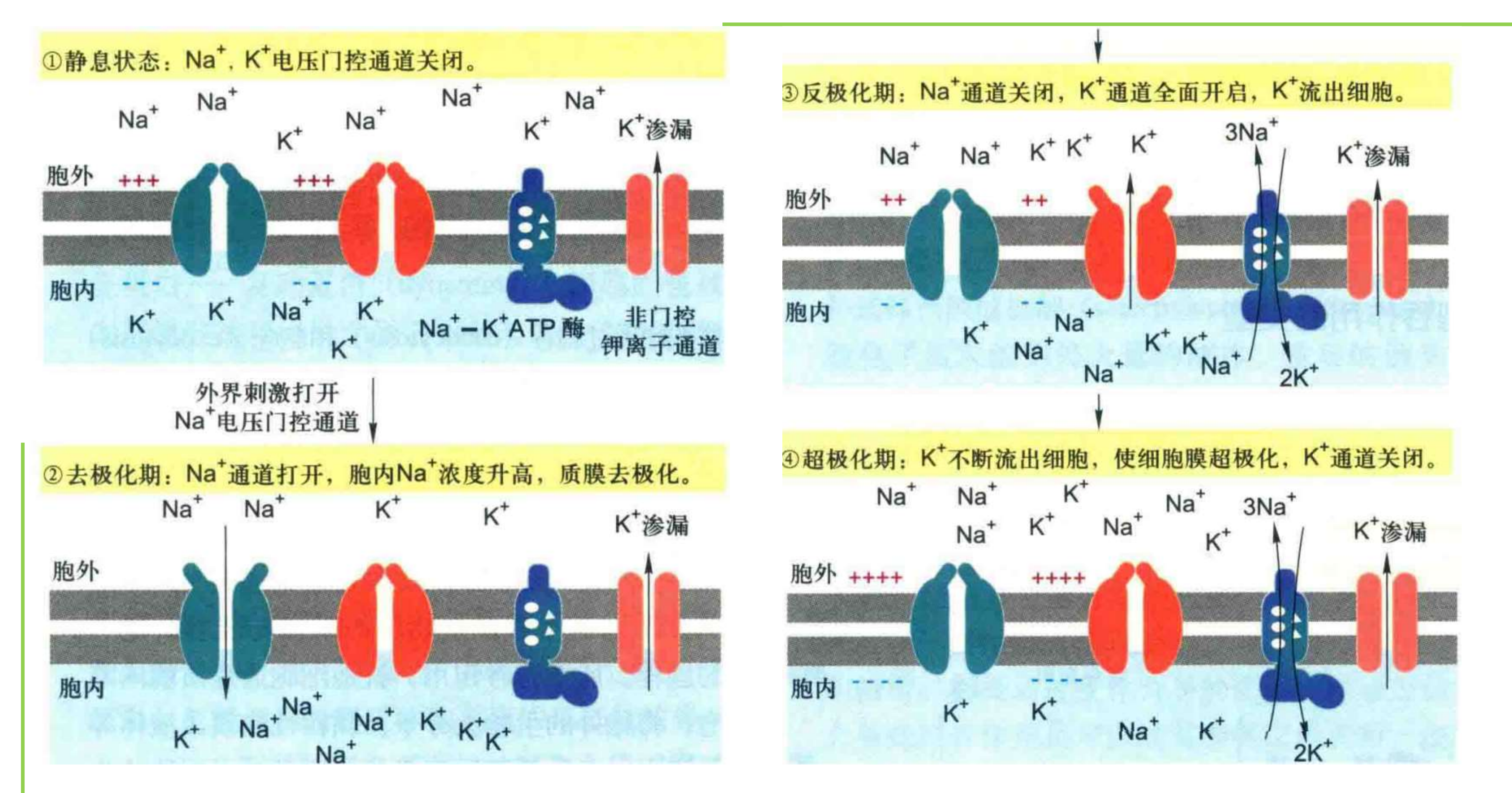


图4-13 离子流与动作电位的关系示意图

A. 动作电位的产生和膜电位改变

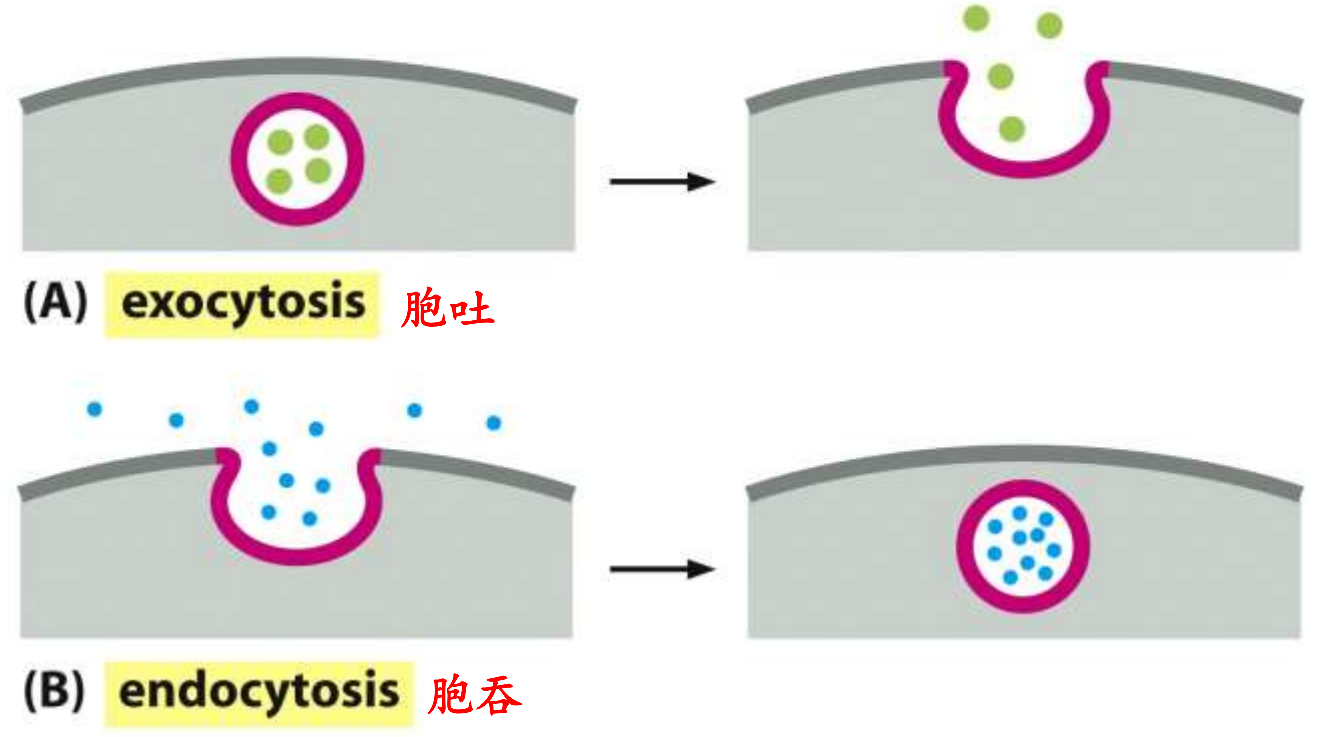
B. 动作电位产生过程中，膜通透性改变



动作电位产生过程中，离子通道开启与关闭示意图。

4.3 胞吞作用与胞吐作用

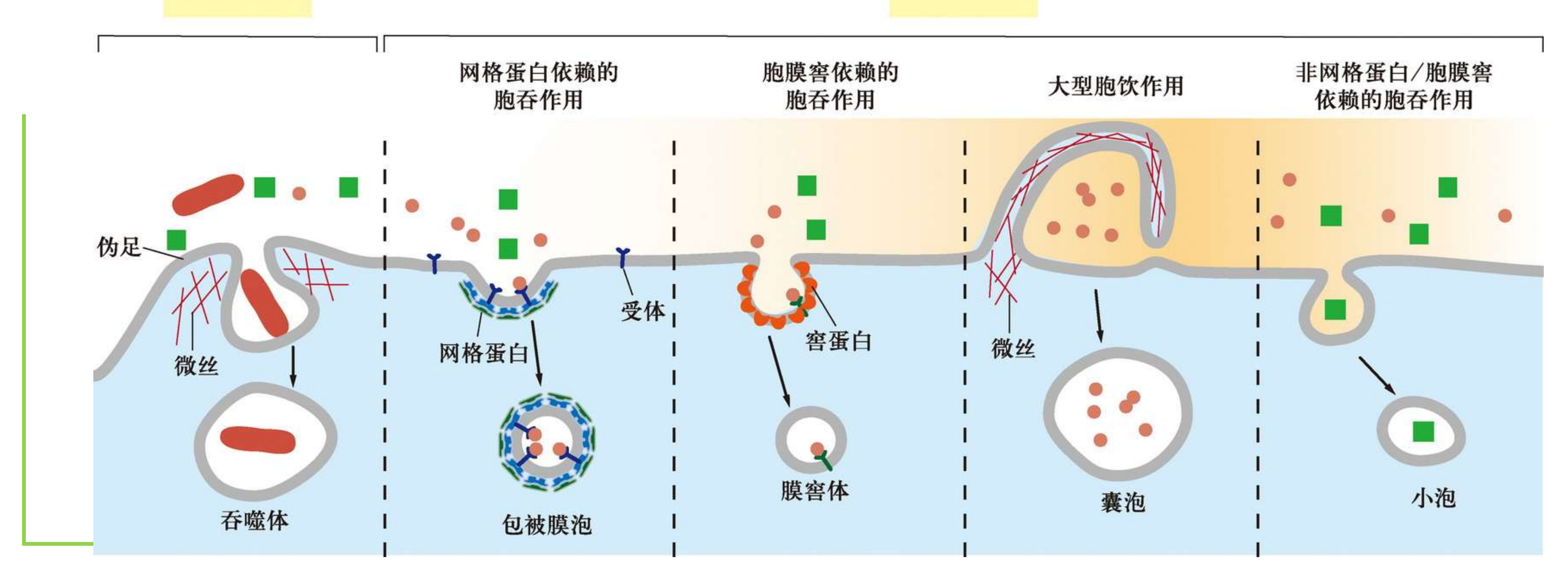
- 真核细胞通过胞吞作用和胞吐作用完成大分子与颗粒性物质的跨膜运输
- 物质包裹在脂双层膜包被的囊泡中，因此又称膜泡运输
- 这种运输方式常常可同时转运一种或一种以上数量不等的大分子甚至颗粒性物质，因此也有人称之为批量运输



4.3.1 胞吞作用的类型

- 吞噬作用 （phagocytosis）
- 胞饮作用（pinocytosis）

吞噬作用形成的吞噬泡直径往往大于250nm，而胞饮作用形成的胞饮泡直径一般小于150nm。此外，所有真核细胞都能通过胞饮作用连续摄入溶液及可溶性分子，而吞噬作用往往发生于一些特化的吞噬细胞如巨噬细胞。



4.3.1 胞吞作用的类型

1.吞噬作用(phagocytosis)

- 对原生生物：摄取食物
- 对高等多细胞生物：
  巨噬细胞和中性粒细胞摄取营养物，清除病原体、衰老、凋亡的细胞
- 吞噬作用是一个信号触发的过程

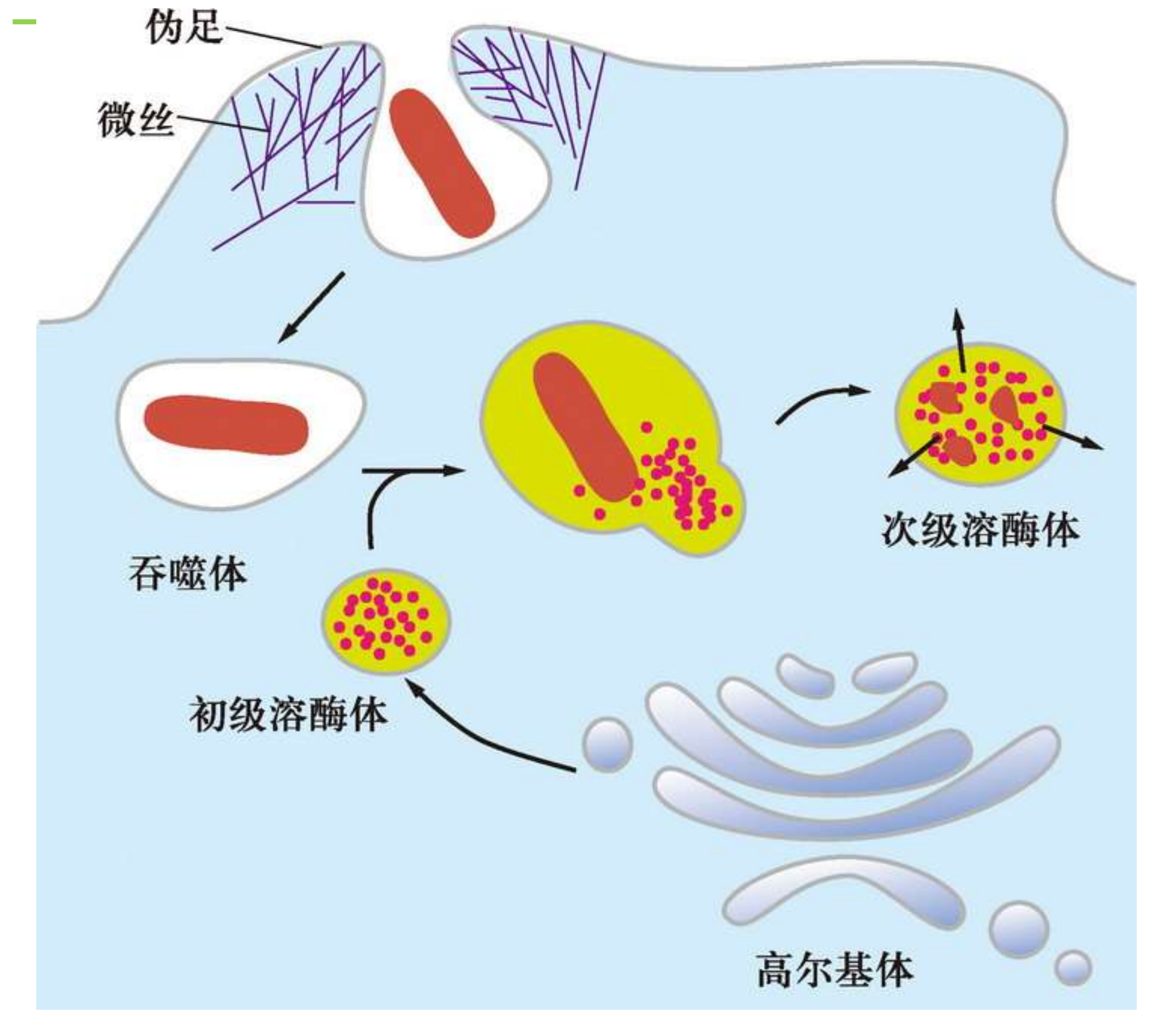
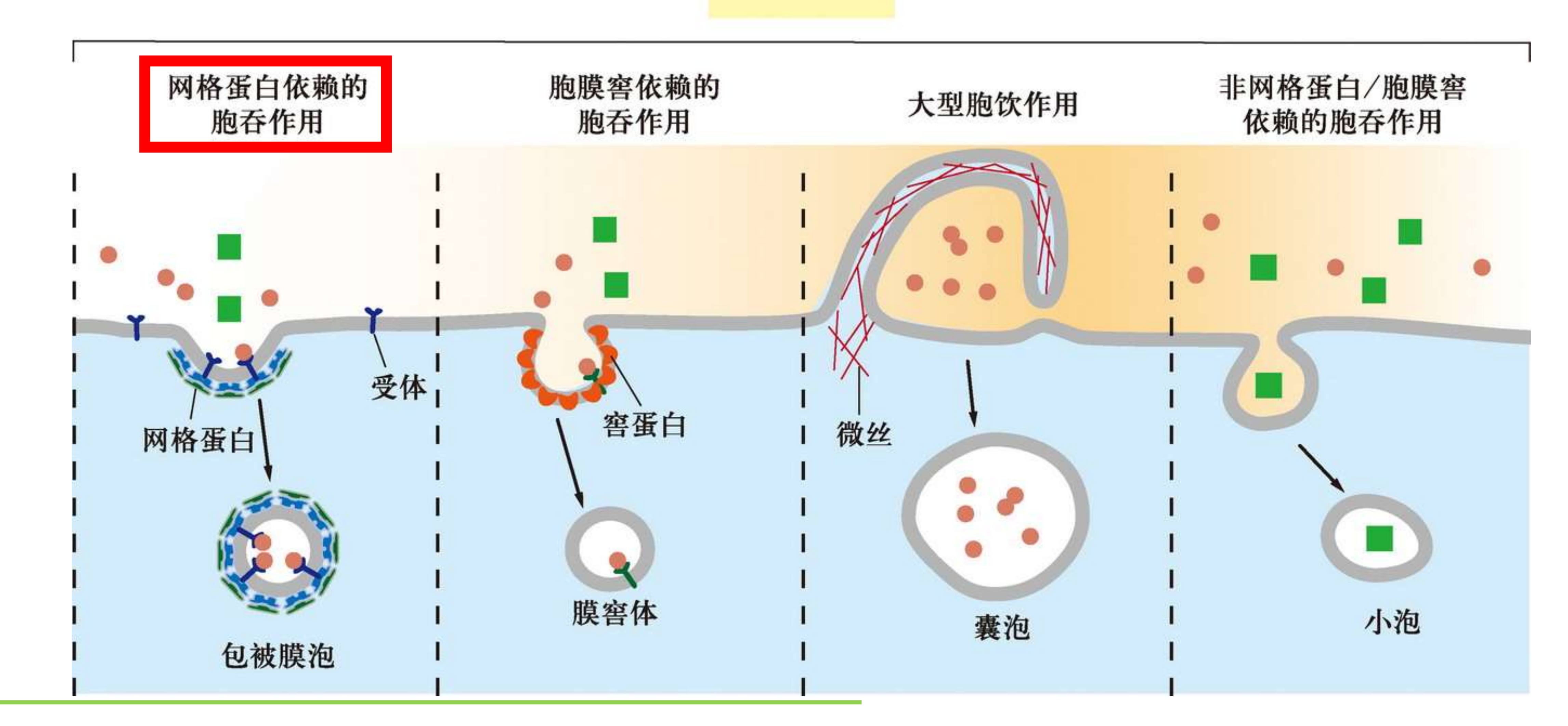


图4-15 吞噬作用
吞噬细胞伸出伪足，包裹病原微生物形成吞噬体，吞噬体与溶酶体融合，在各种酸性水解酶的作用下，将病原微生物分解。未被分解的底物形成残余小体，可通过胞吐作用的方式将残余底物释放到细胞外。

4.3.1 胞吞作用的类型

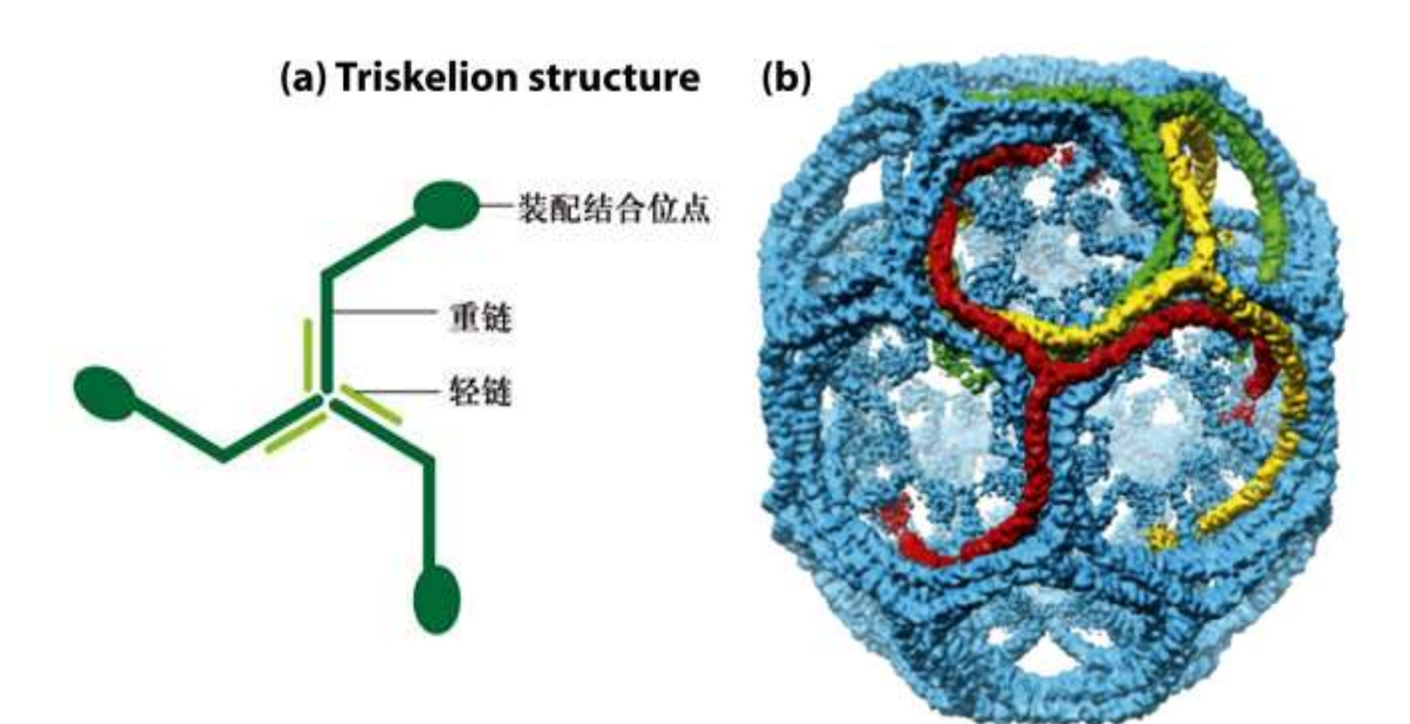
2.胞饮作用

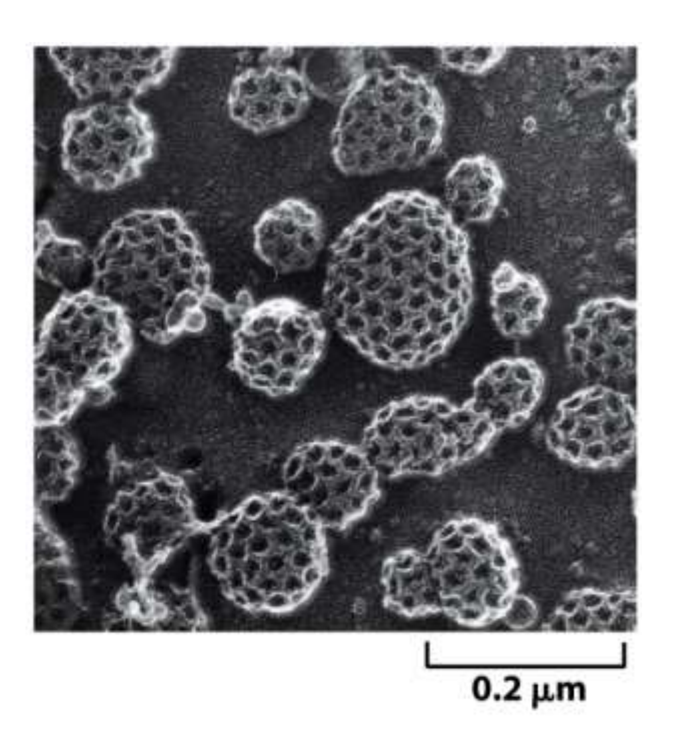


2.胞饮作用(phagocytosis)

（1）网格蛋白依赖的胞吞作用

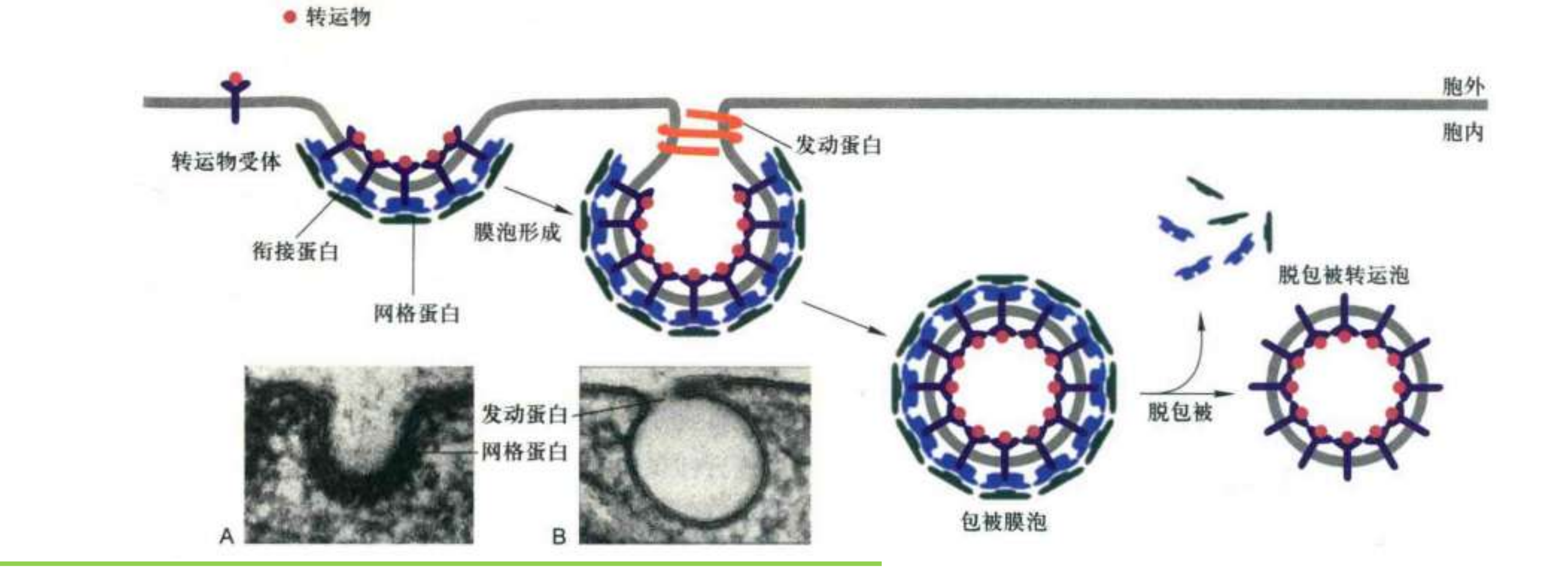
➢网格蛋白由3个二聚体组成，3 个二聚体形成三脚蛋白复合体，是包被的结构单位





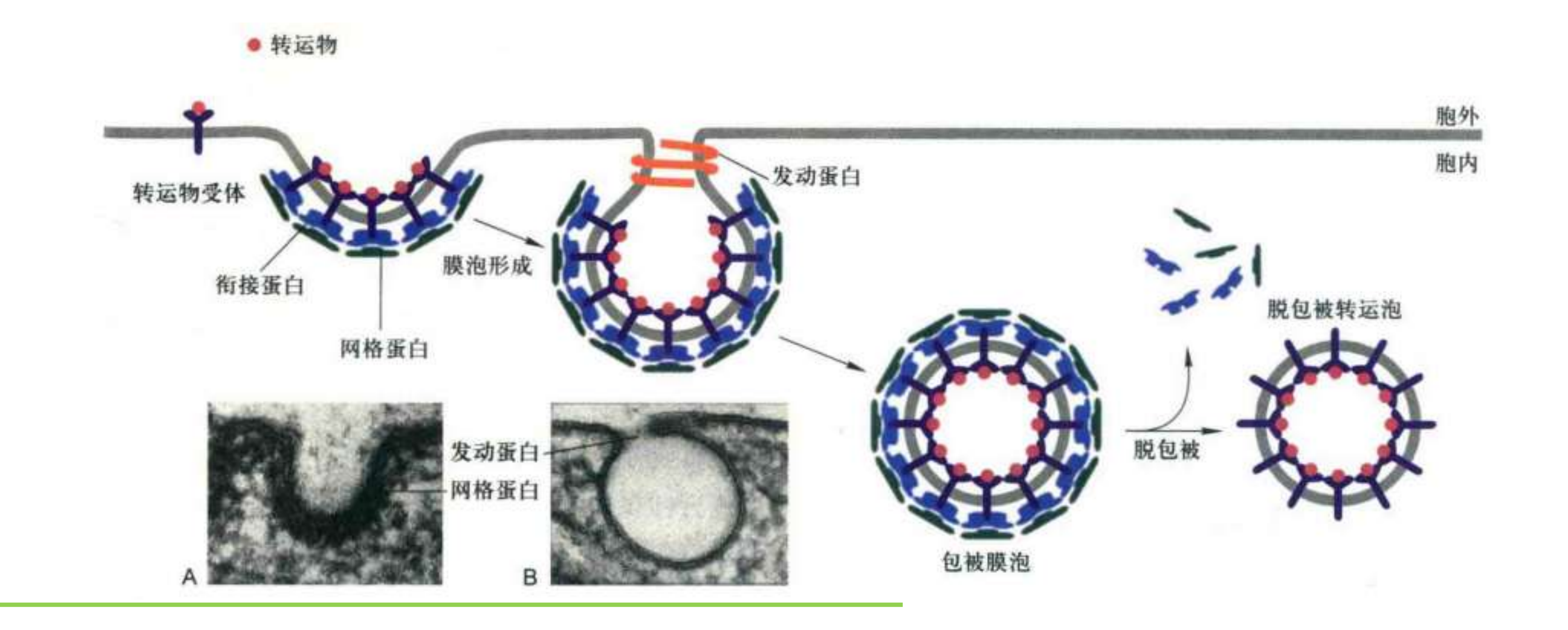
（1）网格蛋白依赖的胞吞作用

➤**衔接蛋白：** 当配体与膜上受体结合后，网格蛋白聚集在膜下，逐渐形成直径50～100 nm的质膜凹陷，称网格蛋白包被小窝。一种小分子GTP结合蛋白——发动蛋白在深陷的包被小窝的颈部组装成环，发动蛋白水解与其结合的GTP引起颈部缢缩，最终脱离质膜形成网格蛋白包被膜泡。几秒钟后，网格蛋白便脱离包被膜泡返回质膜附近区域以便重复使用。脱包被的囊泡与早期内体融合，从而将转运分子及胞外液体摄入细胞。



（1）网格蛋白依赖的胞吞作用

- **衔接蛋白：** 在大分子跨膜转运中，网格蛋白本身并不起捕获特异转运分子的作用，有特异性选择作用的是包被中另一类衔接蛋白，它既能结合网格蛋白，又能识别跨膜受体胞质面的尾部肽信号，从而通过网格蛋白包被膜泡介导跨膜受体及其结合配体的选择性运输。



（1）网格蛋白依赖的胞吞作用

- 网格蛋白介导的胞吞作用分为 { 受体介导的胞吞作用 / 非特异性的胞吞作用

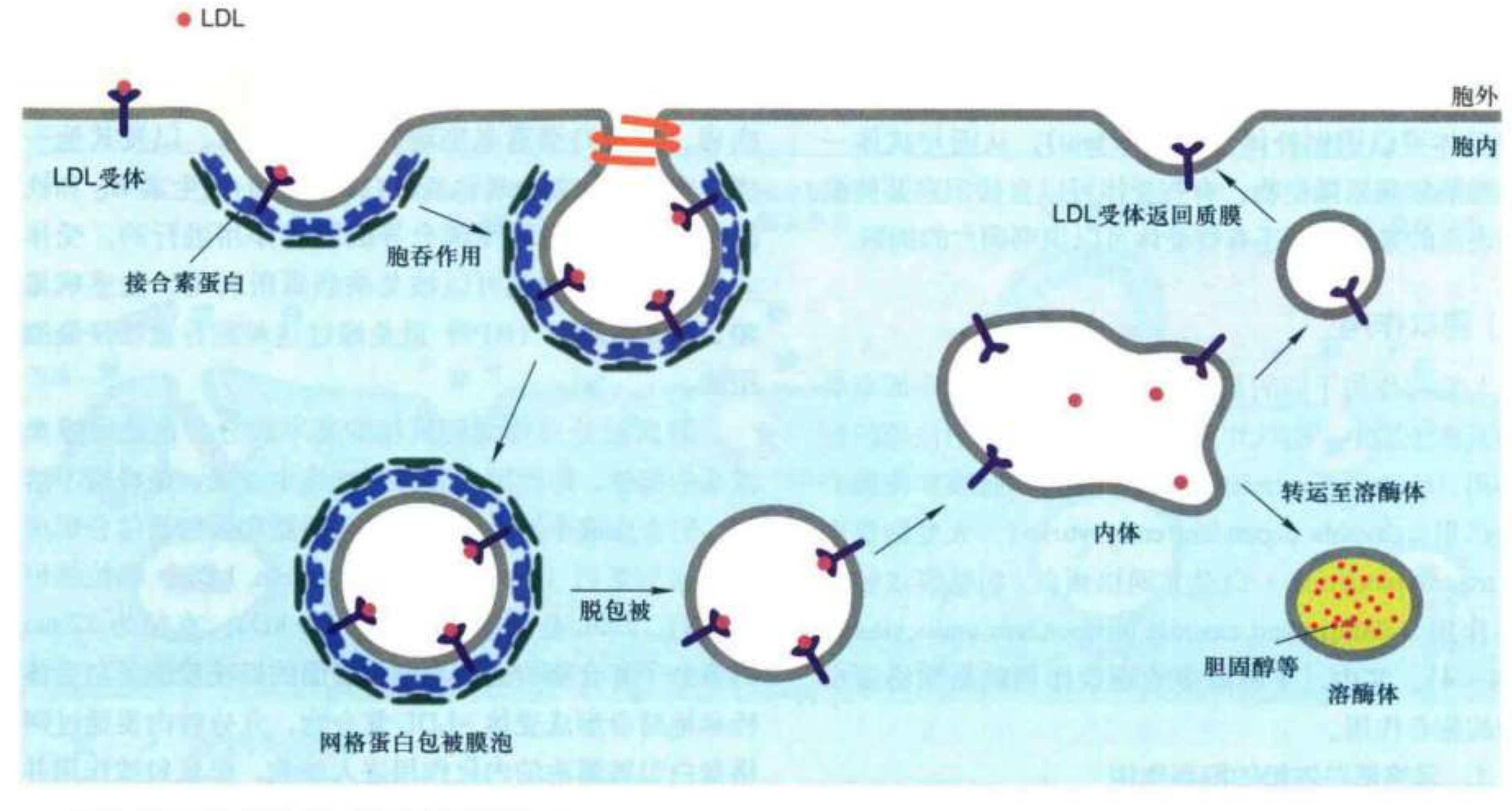


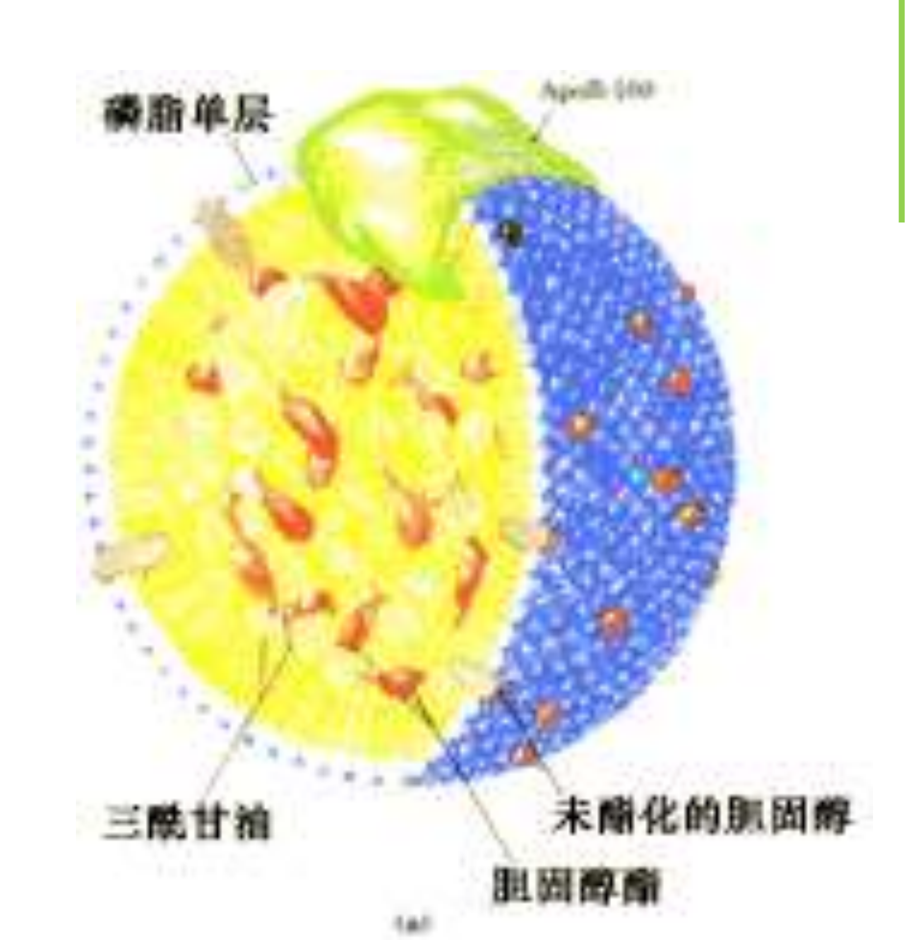
图 4-17　LDL 通过受体介导的胞吞作用进入细胞

举例：
胆固醇

受体介导的胞吞作用：举例：胆固醇

胆固醇是动物细胞质膜的基本成分，也是固醇类激素的前体。
胆固醇主要在肝细胞中合成，是极端不溶的，它在血液中的运输是通过与磷脂和蛋白质结合形成低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）颗粒的形式进行。

- LDL是一种球形颗粒的脂蛋白，直径为22nm, 核心是1500个胆固醇酯；外面由800个磷脂和500个未酯化的胆固醇分子包裹，由于外被脂分子的亲水头露在外部，使LDL能够溶于血液中；
- 最外面有一个相对分子质量为55 kDa的蛋白，叫辅基蛋白B-100(apolipoprotein B-100)，它能够与特定细胞的表面受体结合。



（1）网格蛋白依赖的胞吞作用

受体介导的胞吞作用：举例：胆固醇

LDL 通过与细胞表面的低密度脂蛋白受体特异地结合形成受体-LDL 复合物，几分钟内便通过网格蛋白包被膜泡的内化作用进入细胞，经脱包被作用并与内体融合。

内体是动物细胞内由膜包裹的细胞器，其作用是传输由胞吞作用新摄入的物质到溶酶体。内体膜上有ATP驱动的质子泵，将H^+泵入内体腔中，使腔内的pH降低（pH5~6）。

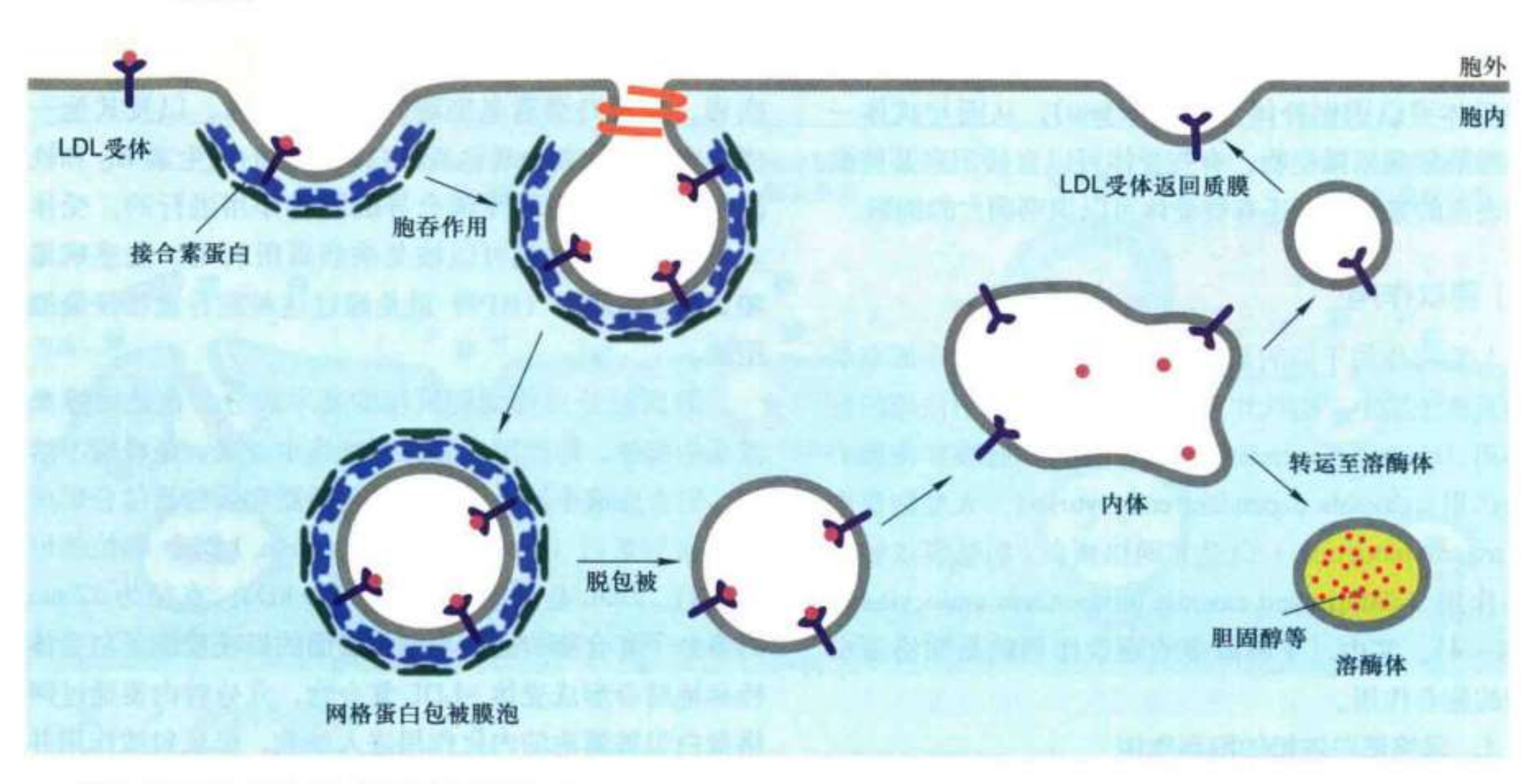


图 4-17 LDL 通过受体介导的胞吞作用进入细胞

（1）网格蛋白依赖的胞吞作用

受体介导的胞吞作用：举例：胆固醇

- 在此过程中，低pH 环境可引起LDL 与受体分离，而内体以出芽的方式形成含有LDL受体的小囊泡，返回细胞质膜，LDL受体重复使用。
- 然后含有LDL 的内体与溶酶体融合，低密度脂蛋白被水解，释放出胆固醇和脂肪酸供细胞利用 。

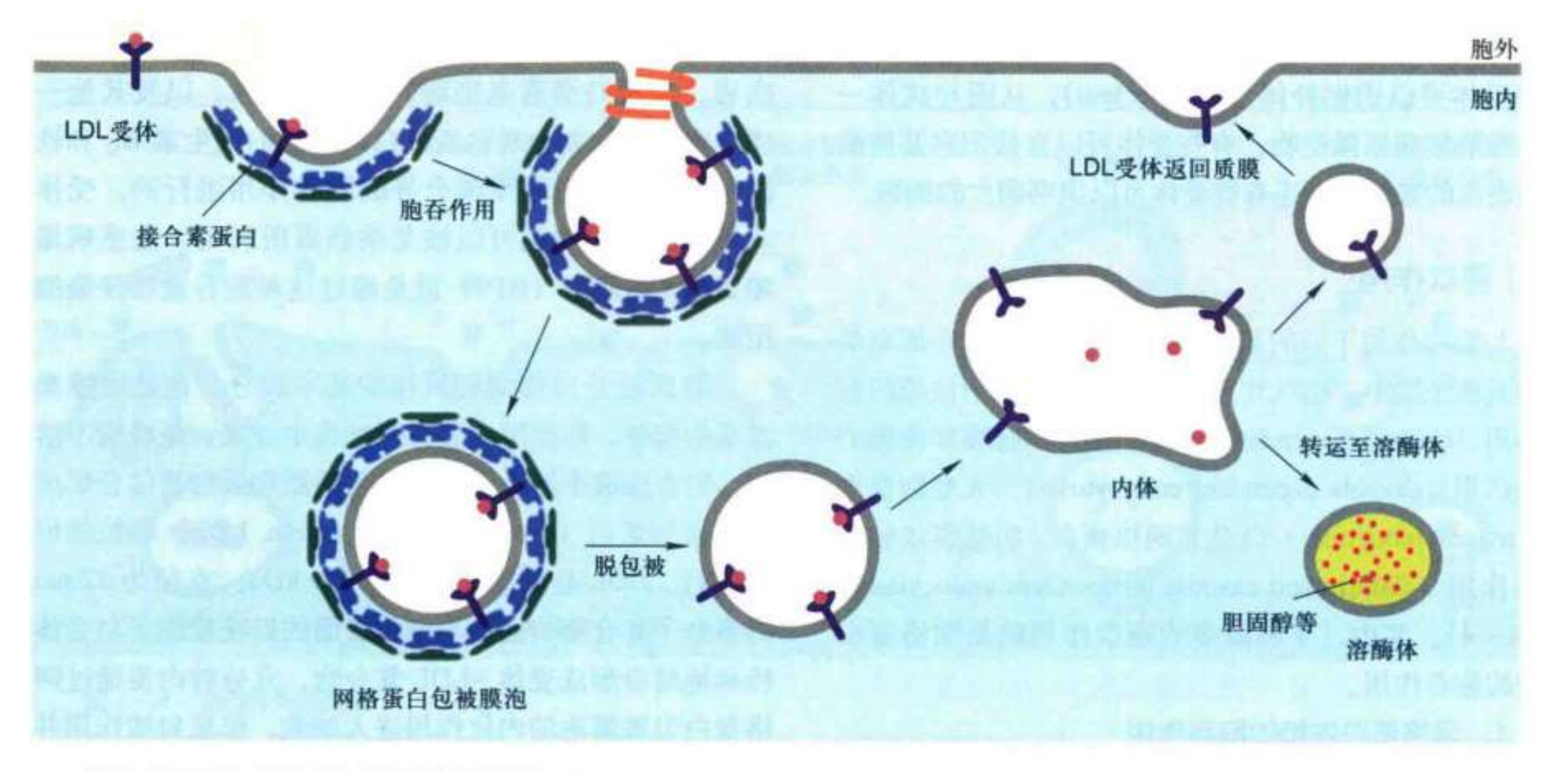


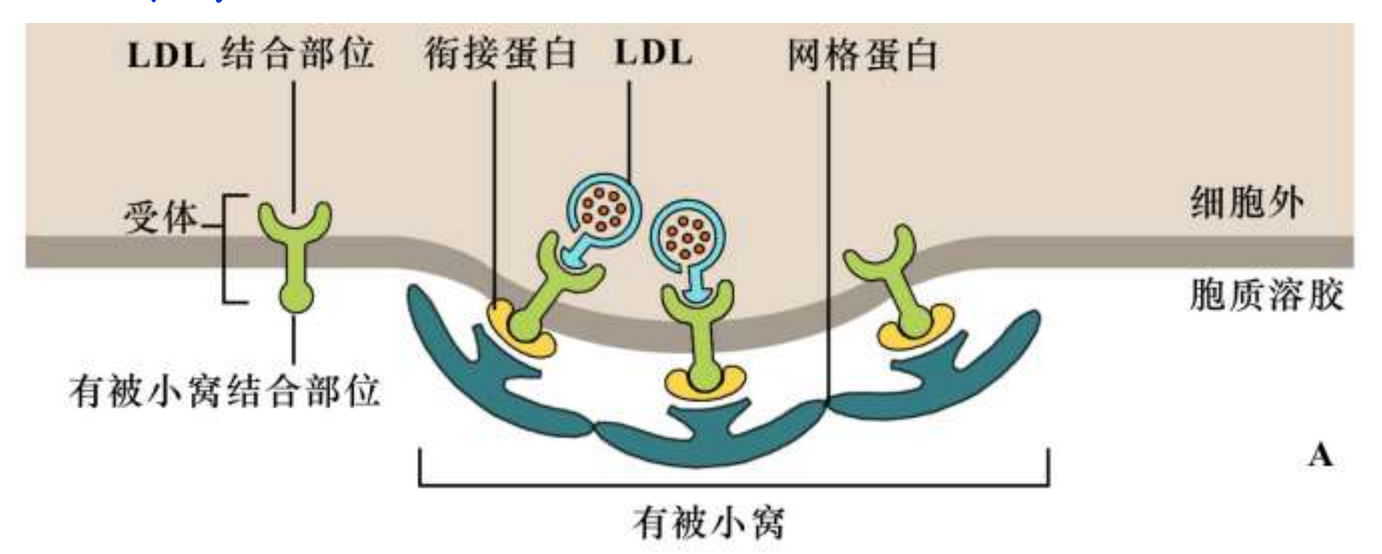
图 4-17　LDL 通过受体介导的胞吞作用进入细胞

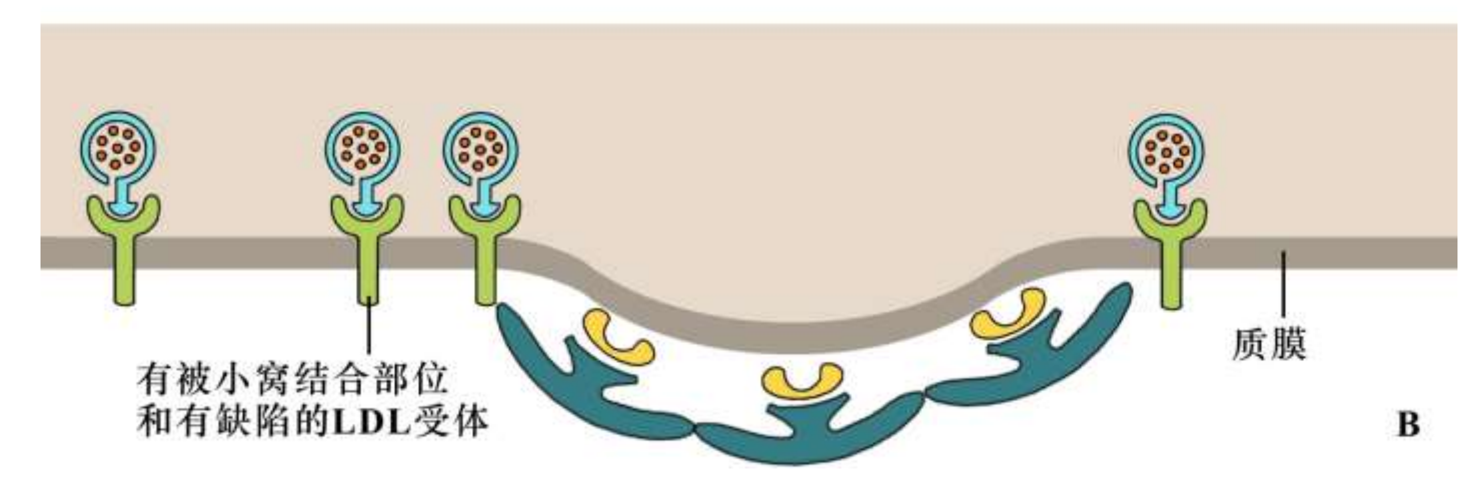
（1）网格蛋白依赖的胞吞作用

受体介导的胞吞作用：举例：胆固醇

若细胞膜表面LDL受体基因突变，导致LDL受体缺失或异常，体内低密度脂蛋白代谢障碍，血浆总胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）水平升高。

家族性高胆固醇血症的发病机理?





细胞膜上LDL受体缺陷示意图

（1）网格蛋白依赖的胞吞作用

受体介导的胞吞作用：举例：胆固醇

家族性高胆固醇血症是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病，有家族性的特征，患者本身低密度脂蛋白（LDL）胆固醇数值异常超高，若为纯合子患者时其低密度脂蛋白（LDL）胆固醇数值是正常人的4～6倍。

纯合子家族性高胆固醇血症

非常罕见，指患者1对染色体的2个等位基因都存在致病突变，都是致病基因，这类患者通常在童年时期就患上严重的心血管疾病，并在20~30岁就死亡。

杂合子家族性高胆固醇血症

指的是仅有1对染色体的1个等位基因存在致病突变，因此血脂水平升高不如纯合子患者显著，但多数会在30~40岁早期患有心脑血管疾病。

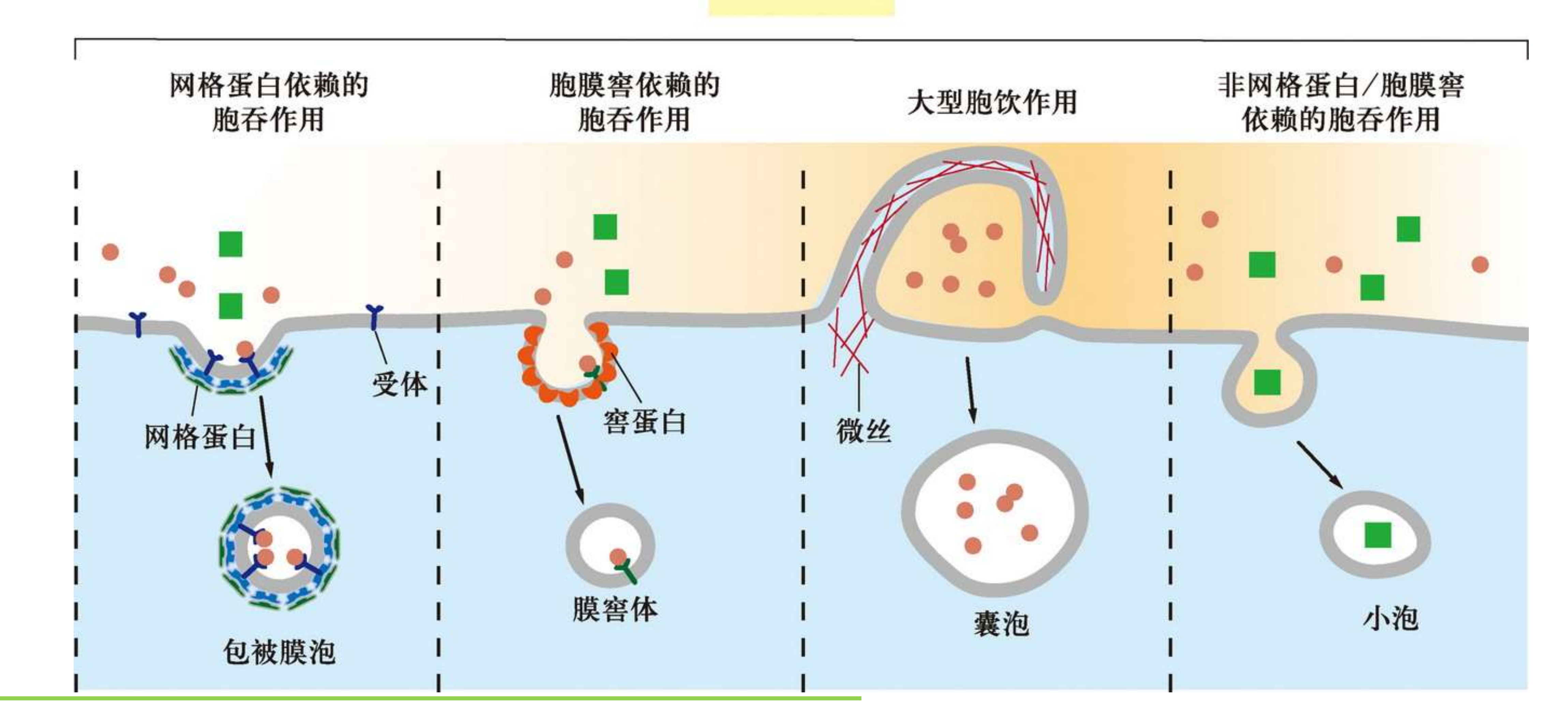
（1）网格蛋白依赖的胞吞作用

在受体介导的胞吞作用过程中，不同类型的受体具有不同的内体分选途径：

- ①大部分受体返回它们原来的质膜区域，如上述LDL受体循环到质膜再利用；
- ②有些受体不能再循环而是最后进入溶酶体被消化，如与表皮生长因子(EGF)结合的细胞表面受体，大部分在溶酶体被降解，从而导致细胞表面EGF受体浓度降低，这种现象称为受体下行调节；
- ③有些受体被运至细胞另一侧的质膜，该过程称为跨细胞转运。这是一种将胞吞作用与胞吐作用相结合的物质跨细胞转运方式，即转运的物质通过胞吞作用从上皮细胞的一侧被摄入细胞，再通过胞吐作用从细胞的另一侧释放出去。母鼠的抗体从血液通过上皮细胞进入母乳中，乳鼠肠上皮细胞将抗体摄入体内，都是通过跨细胞转运完成的。

4.3.1 胞吞作用的类型

2.胞饮作用



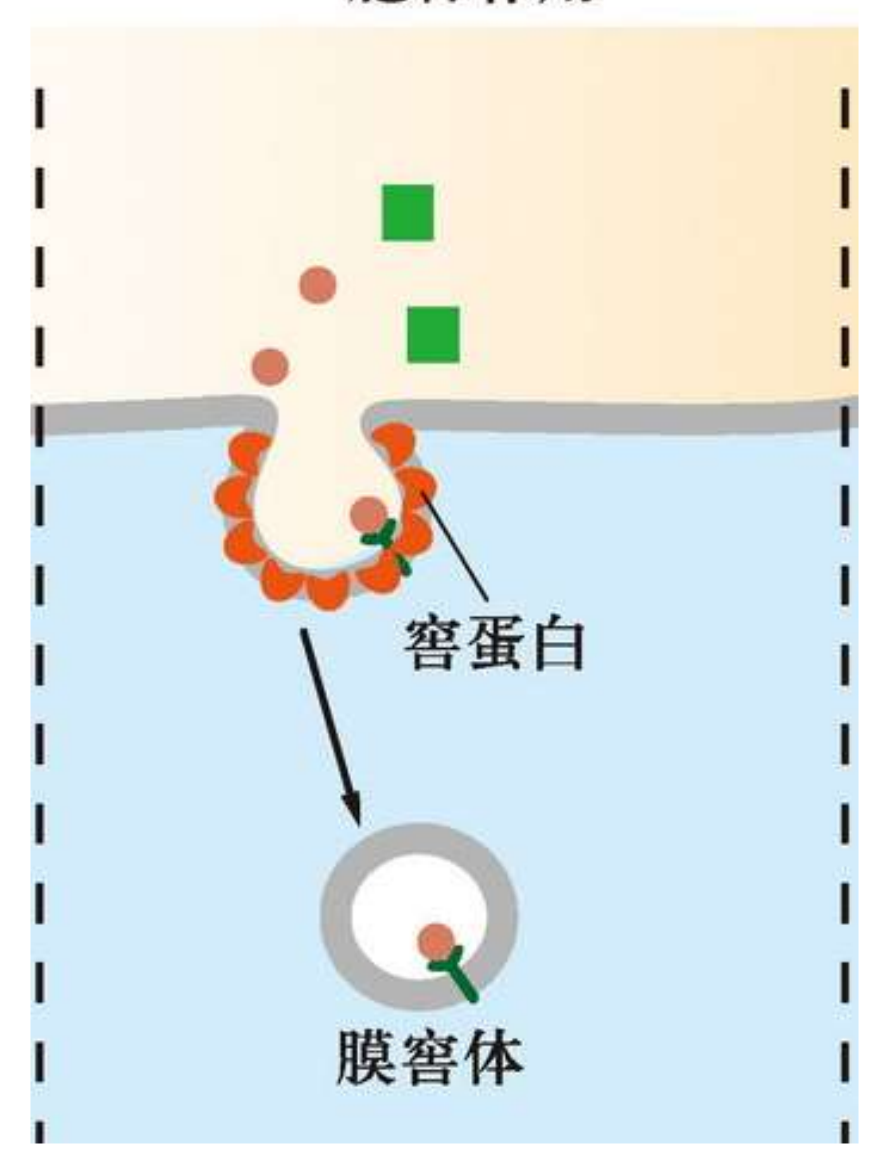
4.3.1 胞吞作用的类型

2.胞饮作用

➢胞膜窖呈内陷的瓶状，特征性蛋白是窖蛋白

➢胞膜窖在质膜的脂筏区域形成

➢因为是整合膜蛋白，故窖蛋白始终不会从胞吞泡膜上解离下来



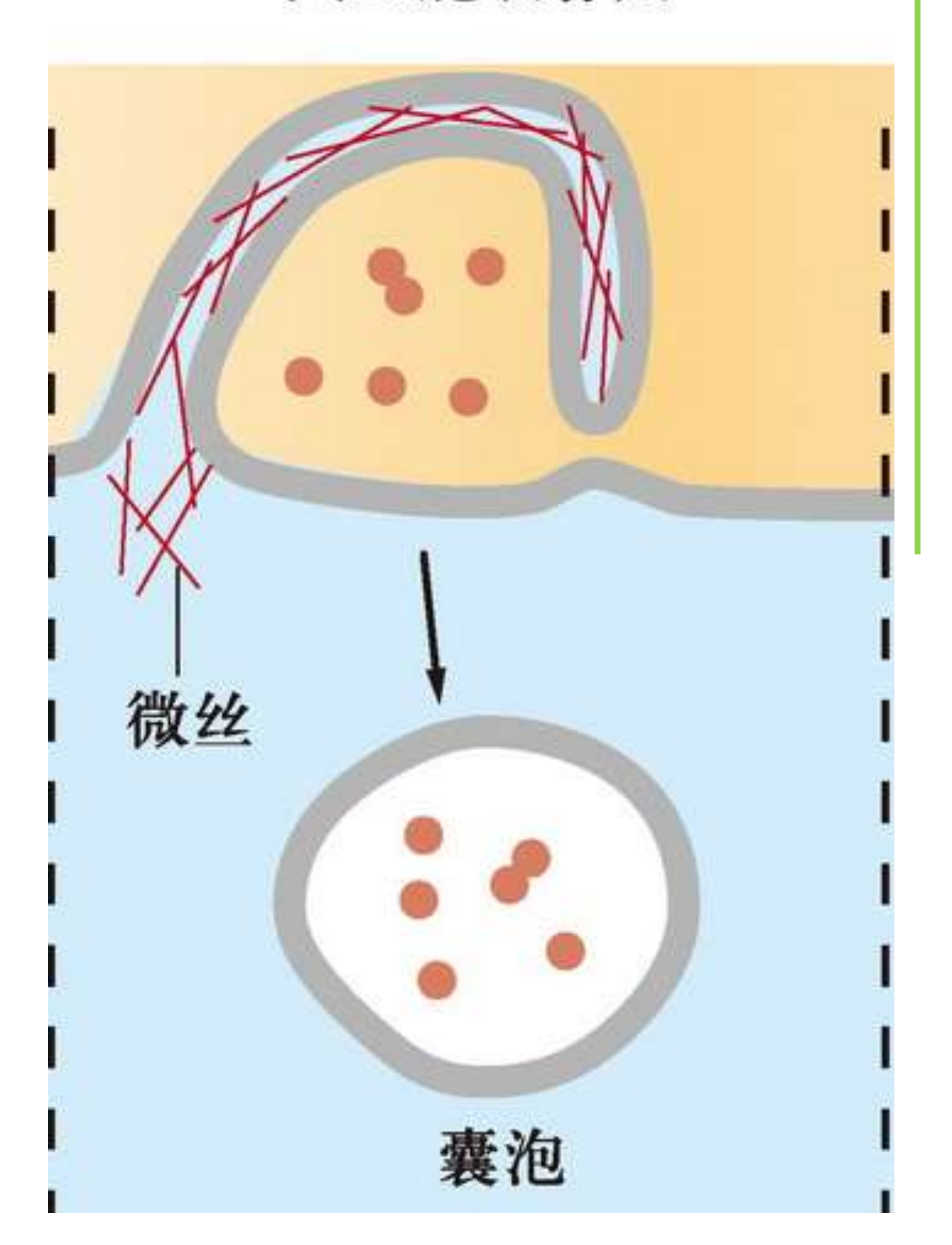
4.3.1 胞吞作用的类型

2.胞饮作用

➢通过质膜皱褶包裹内吞物形成囊泡完成胞吞作用。

➢与吞噬作用类似，胞吞泡也比较大，质膜皱褶的形成过程也依赖微丝及其结合蛋白。

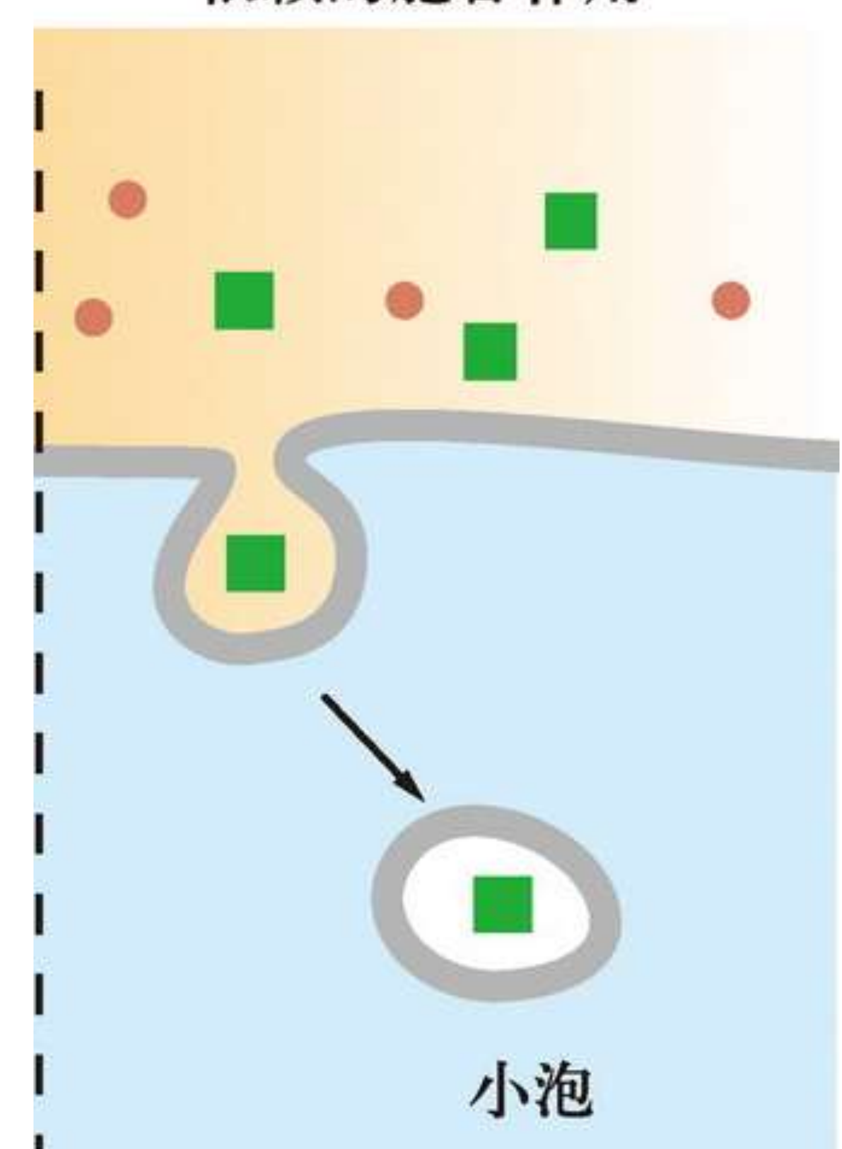
➢但二者有明显的差别，如启动吞噬作用的受体往往位于特异细胞表面，而启动大型胞饮作用的受体却位于很多类型的细胞表面，而且受体还能启动其他生理功能，如有些受体就是与细胞生长相关的生长因子受体。



4.3.1 胞吞作用的类型

2.胞饮作用

如位于淋巴细胞膜上的
白细胞介素2 (interleukin-2，IL2) 受体
就是介导非网格蛋白/胞膜窖依赖的胞吞作用



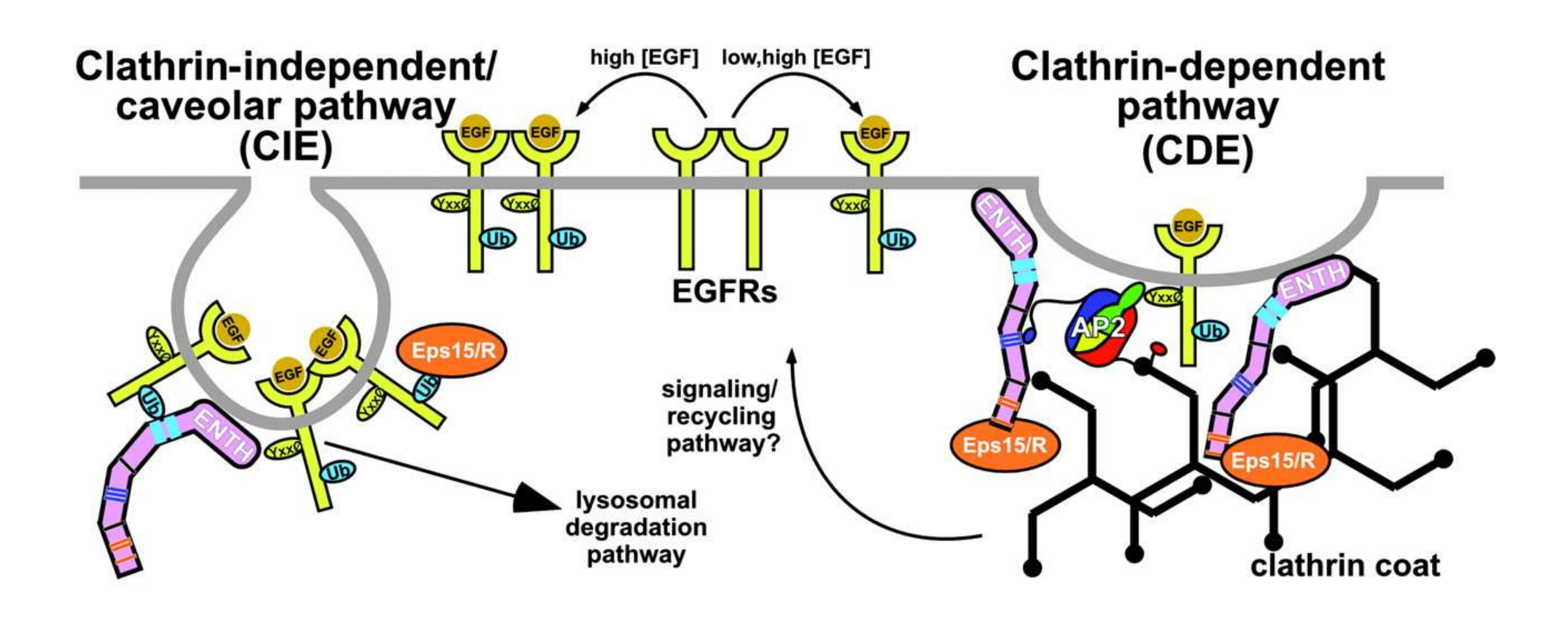
4.3.2 胞吞作用与细胞信号传导

作为真核细胞的一种重要生命活动，胞吞作用不仅调控细胞对营养物的摄取和质膜构成等，近年来发现，胞吞作用还参与了细胞信号转导，并与多种信号整合在 一起，在更高层次上参与了细胞和机体组织的调控。

- 胞吞作用对信号转导的下调
- 胞吞作用对信号转导的激活

1.胞吞作用对信号转导的下调

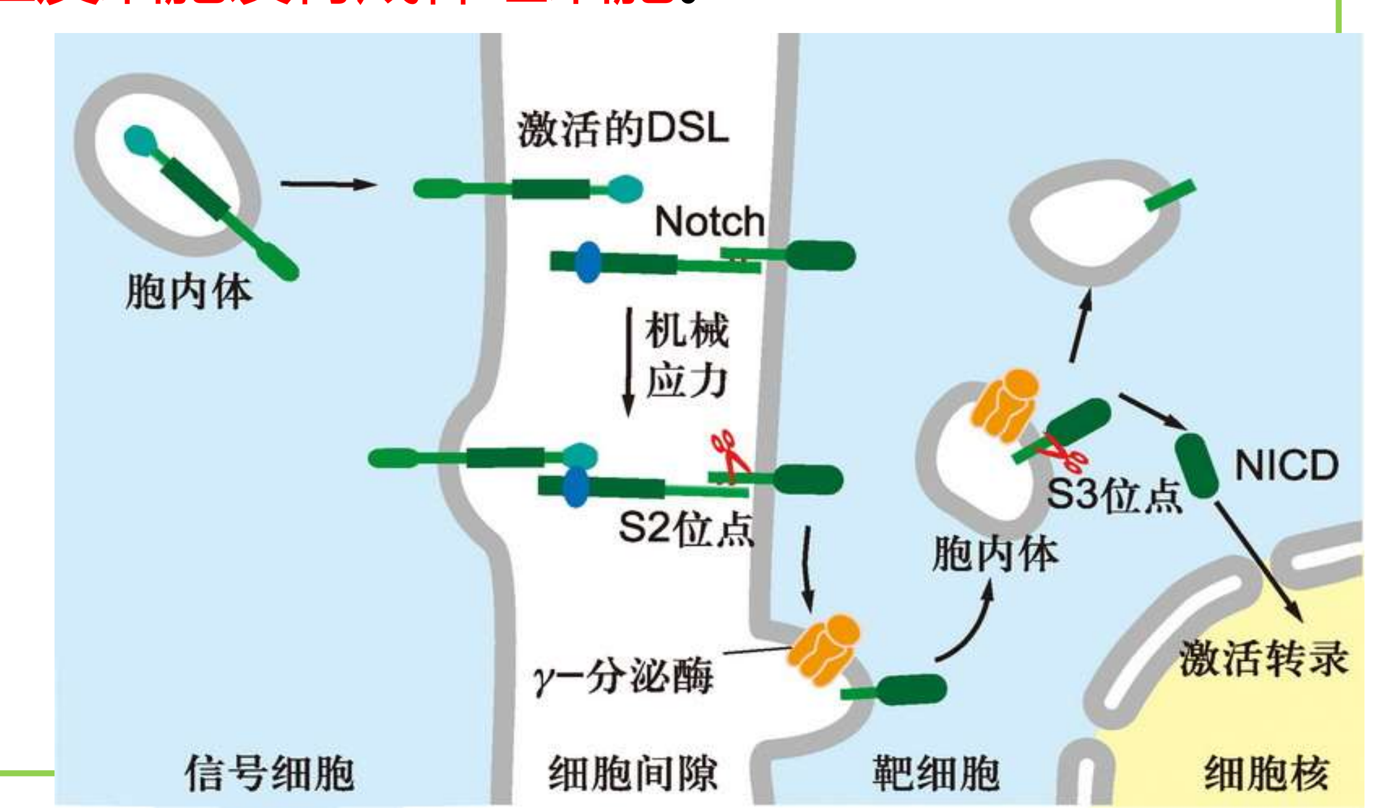
➢细胞通过胞吞作用，将EGF 受体及EGF 吞入细胞内降解，从而导致细胞信号转导活性下调 （表皮生长因子）



2.胞吞作用对信号转导的激活

典型例子：Notch信号通路

- Notch 信号是细胞与细胞间相互作用的主要信号通路之一，对多细胞生物中细胞分化命运的决定起关键作用。
- Notch 信号通路的功能最早发现于果蝇神经系统的发育。果蝇正常发育的神经系统通过一种旁侧抑制机制抑制其他上皮细胞发育成神经细胞。

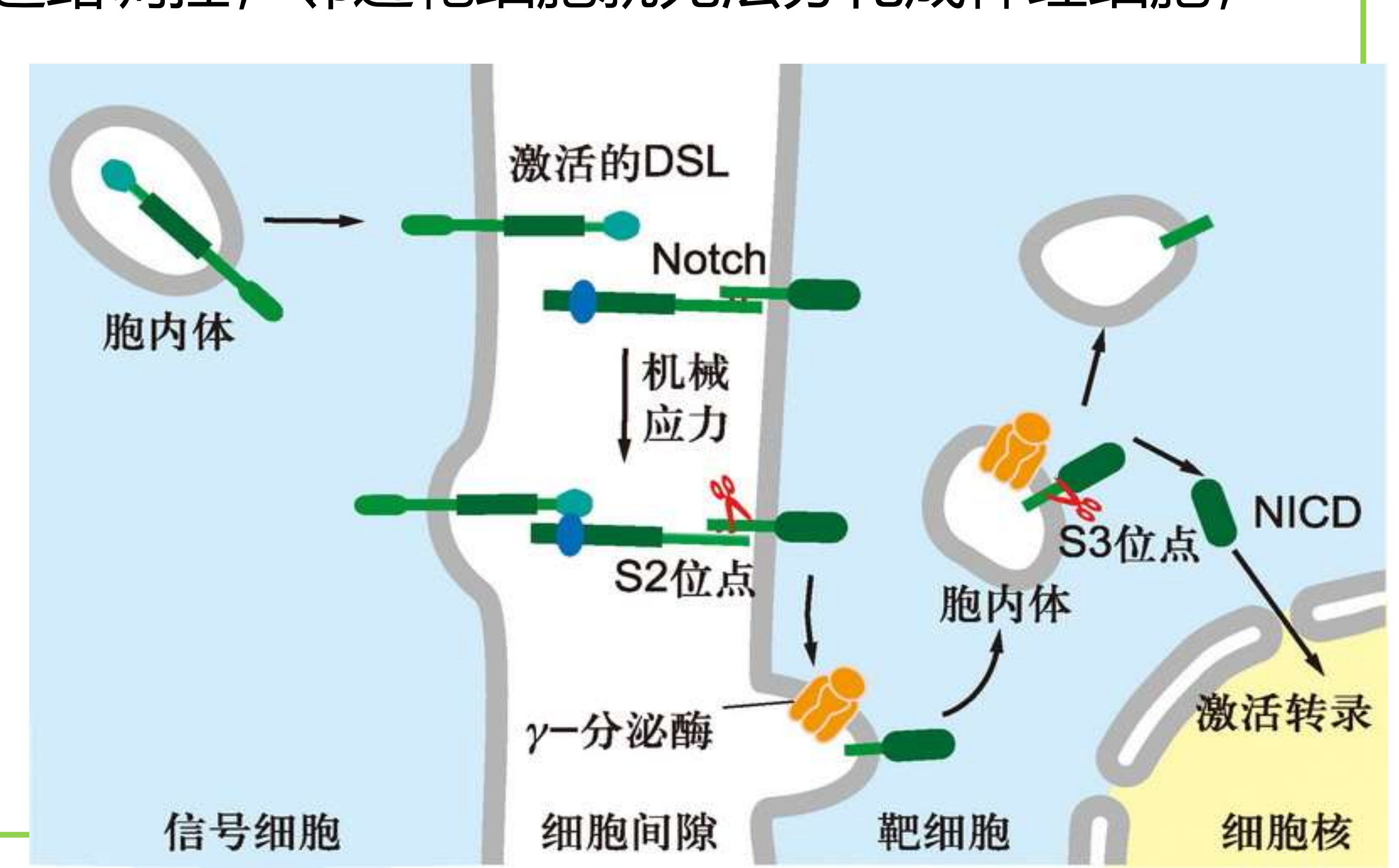


2.胞吞作用对信号转导的激活

典型例子：Notch信号通路

➢ 其过程是：前体神经细胞(信号细胞)在自身质膜上表达单次跨膜信号蛋白 Delta，当该信号蛋白与邻近上皮细胞(靶细胞)表面的受体 Notch 结合后，激活邻近靶细胞的Notch途径；通过 Notch 信号通路调控，邻近靶细胞就无法分化成神经细胞，而仍然保持为上皮细胞。

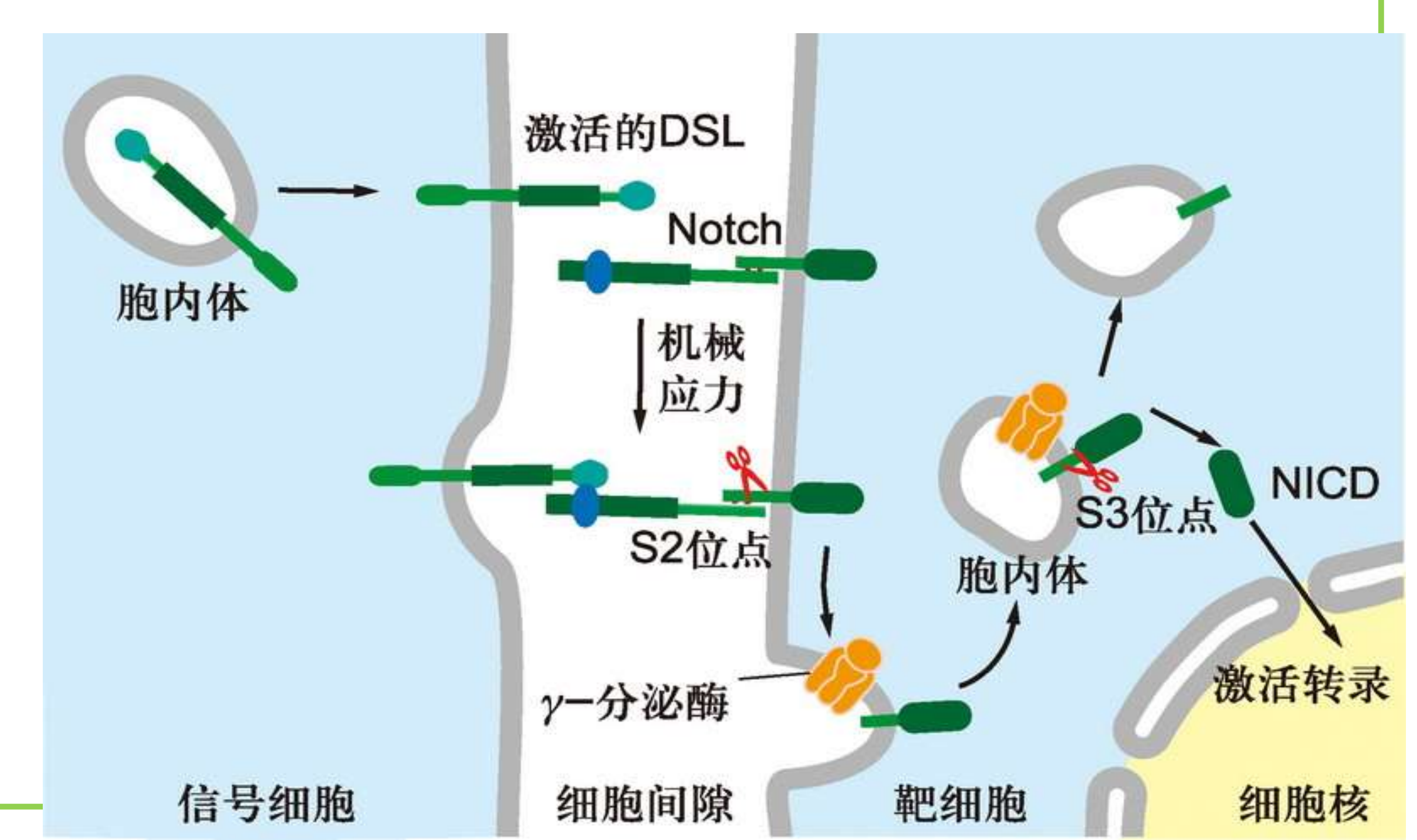
在这一过程中，除了配体与 Notch 受体结合外，信号通路的激活还依赖于DSL和Notch的胞吞作用。



2.胞吞作用对信号转导的激活

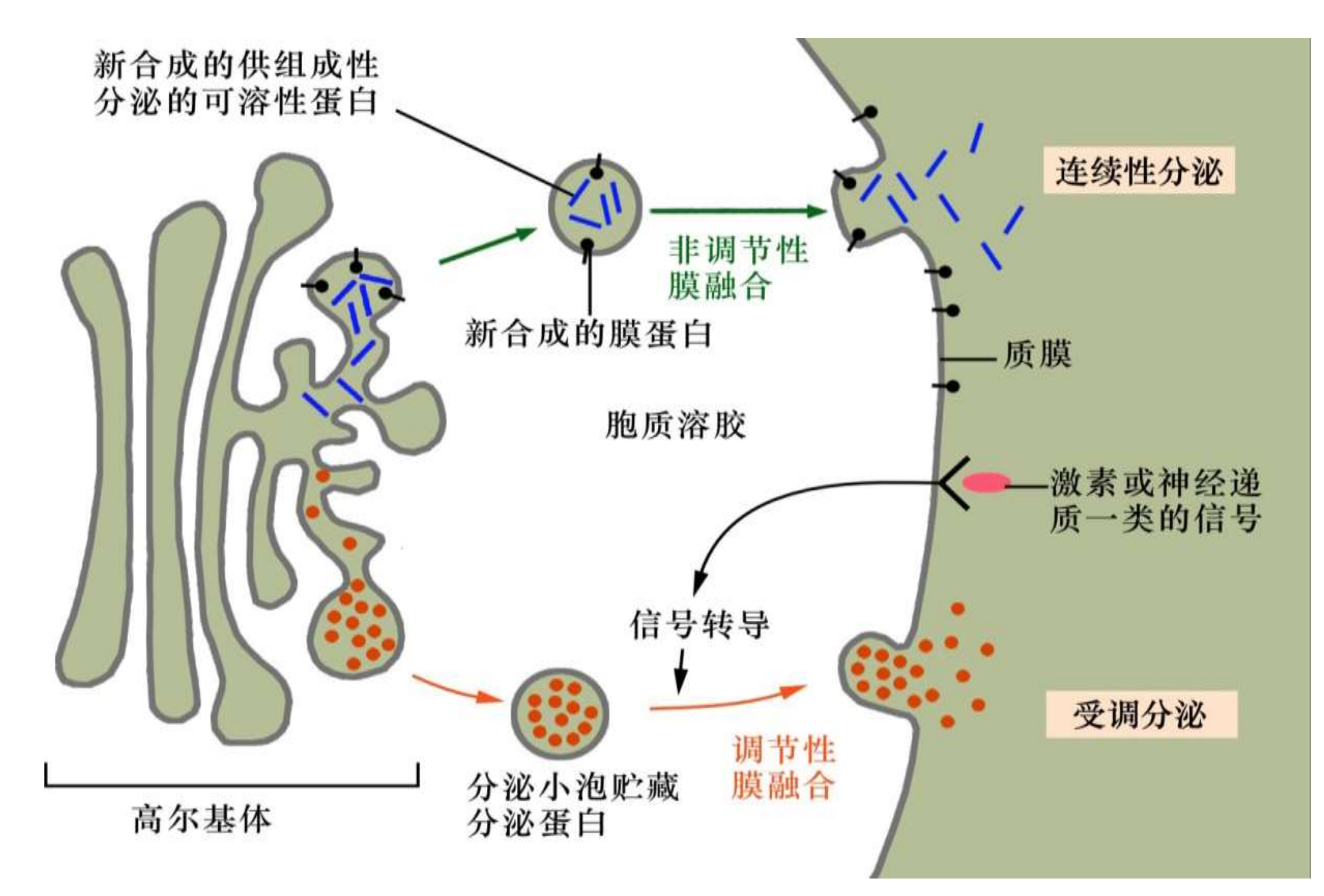
典型例子：Notch信号通路

- 首先，配体 DSL 与Notch 受体结合，导致 Notch暴露出其胞外S2 切割位点并被裂解，胞外部分与配体被信号细胞内吞，然后Notch受体被靶细胞内吞至内体，并在S3位点被γ-分泌酶切割，产生有活性的Notch受体胞内活性片段 (NICD) 。该片段进入细胞核，调控靶基因表达，产生相应的细胞响应。



4.3.2 胞吐作用(exocytosis)

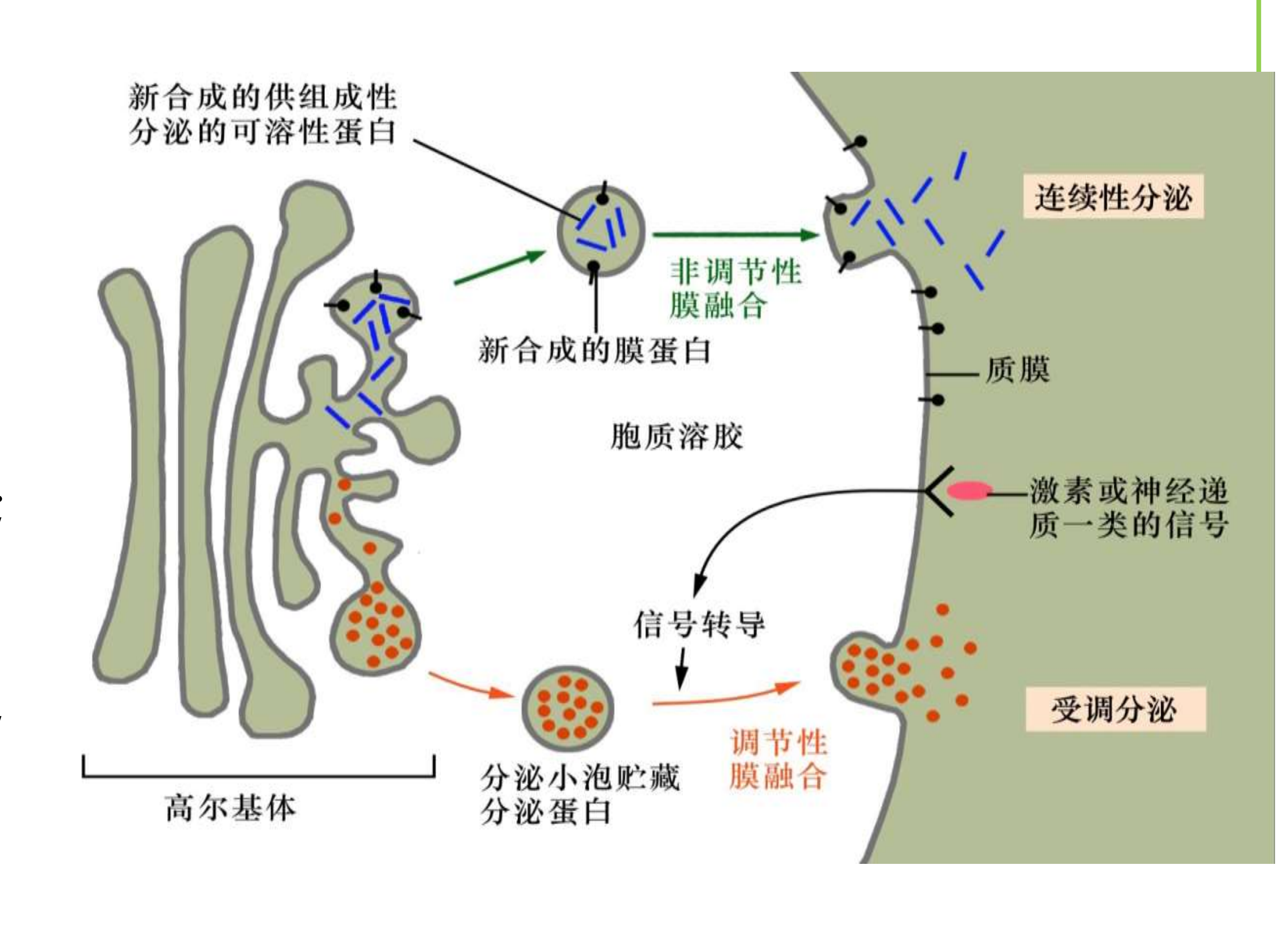
- 组成型胞吐途径
- 调节型胞吐途径



4.3.2 胞吐作用(exocytosis)

（1）组成型胞吐途径

真核细胞有从高尔基体分泌的囊泡向质膜流动并与之融合的稳定过程，新合成的蛋白质和脂质以囊泡形式连续不断地供应质膜更新，从而确保细胞分裂前质膜的生长；囊泡内可溶性蛋白分泌到细胞外，有的成为质膜外周蛋白，有的形成胞外基质组分，有的作为营养成分或信号分子扩散到胞外液。



4.3.2 胞吐作用(exocytosis)

（2）调节型胞吐途径

分泌细胞产生的分泌物（如激素、黏液或消化酶）储存在分泌泡内，当细胞在受到 胞外信号刺激时，分泌泡与质膜融合并将内含物释放出去。

